

原 著

緊急手術となった急性大動脈疾患の手術侵襲に対するシベレスタットナトリウムの有用性

汐口 壮一*, 入江 嘉仁**, 権 重好**
田中 恒有**, 大喜多 陽平**, 今関 隆雄**

要 旨

急性大動脈疾患の手術侵襲で炎症性サイトカインの過剰産生により全身性炎症反応症候群(Systemic inflammatory response syndrome: SIRS)を誘起し、臓器障害のため、術後管理に難渋する症例を経験する。我々は急性大動脈疾患で緊急手術を行った21症例に対し好中球エラスターゼ阻害薬シベレスタットナトリウム(以下シベレスタット)を使用し臓器障害に対する影響を検討した。シベレスタットの術前投与はDICの発症を軽減させ、急性期の好中球エラスターゼ活性と過凝固状態を有意に抑制した。SOFA(Sequential organ failure assessment)スコア比較では術前投与群と術後投与群に有意な差は認められなかったが急性大動脈疾患の緊急手術症例に対する術前からのシベレスタットの投与は臓器障害を軽減する可能性が示唆された。

Key words : 急性大動脈疾患, シベレスタットナトリウム, 好中球エラスターゼ

はじめに

SIRSに伴う臓器障害のうち最も合併頻度が高く、生命予後を左右するものが肺障害である¹⁾。その発症には炎症性サイトカインによって活性化され肺に集積する好中球から放出する好中球エラスターゼが深く関与していることが指摘されている。シベレスタットは好中球エラスターゼを選択的に阻害し、SIRSに伴う急性肺障害に対して治療効果を

発揮する。2005年に発表された日本呼吸器学会による「ALI/ARDS診療ガイドライン」²⁾では急性肺障害の治療薬として推奨されている。

心臓血管外科領域では特に緊急手術を必要とする急性大動脈疾患の手術侵襲で炎症性サイトカインの過剰産生によりSIRSを誘起し好中球エラスターゼなどの活性化が臓器障害を惹き起こして術後管理に難渋する症例を経験する。その中でも、急性肺障害は致死率も高く、予後不良とされる。我々は急性大動脈疾患の手術症例を対象にシベレスタットを使用し、術前からの投与と術後からの投与による違いを検討した。

対象および方法

平成18年8月～平成19年6月までに経験した急性大動脈疾患に対し緊急手術を施行した21症例を対象とした。症例を緊急搬送直後よりシベレスタットを使用する術前開始群(A群:10例)と、手術終了後より使用する術後開始群(B群:11例)に封筒法で割り振り、シベレスタットを0.2mg/kg/hrで人工呼吸器離脱まで(最大投与日数14日)持続点滴投与した。シベレスタットを使用するにあたり、当院生命倫理委員会に申請し研究施行許可を得た。また、薬剤使用に当たり倫理的・社会的配慮を踏まえ、患者本人、家族に同意を得て同意書を作成した。A群、B群それぞれのSIRS診断項目、エラスターゼ、IL-6(Interleukin-6)、CRP(C-reaction protein)、D-Dダイマー、FDP(Fibrin degradation products)、臨床経過、肺障害スコア、SOFAスコアを術前、術後より人工呼吸器離脱時まで比較検討した。ウリナスタチンを初めとするシベレスタット

* 騎西クリニック病院循環器血管外科

** 獨協医科大学越谷病院心臓血管外科

トと同様な薬効のある薬剤は使用しなかった。肺障害スコアはシベレスタットの第III相臨床試験で用いた Murray らの変法³⁾を、SOFA スコアは Vincent らの評価法⁴⁾を用いた。検定は χ^2 -test, two sample t-test で行った。

結 果

表1 に患者背景を示す。平均年齢はそれぞれ A 群 64.3±7.9 歳, B 群 69.1±12.0 歳で、手術時間は A 群 355.7±105.6min, B 群 280.7±90.7min であった。術前 SIRS 発症例は A 群 3 例, B 群 4 例, 術前 DIC 発症例は A 群 2 例, B 群 1 症例, 術前ショック状態は A 群 4 例, B 群 4 例であった。SOFA スコアは A 群 5.4±3.5, B 群 4.9±3.8 であり両群間に有意差は認めなかった。

術後結果では、血清エラスターゼ値は A 群, B 群比較で術後 1 日目に 159.6±51.8 vs 507.3±551.5ng/ml (P=0.01)。血清 IL-6 値は術後 1 日目, 2 日目, 3 日目でそれぞれ 1 日目 55.0±65.6 vs 11.9±32.8pg/ml (P=0.05), 2 日目 36.5±41.0 vs 103.8±162.0pg/ml (P=0.07), 3 日目 16.8±11.4 vs 213.5±409.6pg/ml (P=0.05) (図1) であった。FDP は A 群, B 群比較で術後 2 日目に 7.6±5.2 vs 23.1±26.1μg/dl (P=0.08), D-D ダイマーは術後 2 日目で 2.2±2.0 : 7.4±8.0μg/dl (P=0.05)。AT-III (Anti-thrombin-III) は術後 3 日目で 88.3±19.2 vs 66.8±20.3μg/dl (P=0.05) (図2) で有意差を認めた。

術後 SIRS 発症は A 群 3 例, B 群 7 例, 呼吸器離脱 A 群 4.0±3.1 日, B 群 4.3±5.1 日, 急性肺障害発生率は A 群 4 例, B 群 5 例であった。SOFA

表1 術前背景

	A 群 (n=10)	B 群 (n=11)	
性別(男/女)	8/2	8/3	p=0.56
年齢(歳)	64.3±7.9	69.1±12.1	p=0.29
手術時間(分)	335.8±105.6	280.8±90.8	p=0.13
麻酔時間(分)	432.2±129.0	338.7±97.0	p=0.12
出血量(ml)	2642.0±1197.1	2604.0±1809.4	p=0.26
Stanford A 解離性大動脈瘤	7	5	
腹部大動脈瘤破裂	2	5	
胸部大動脈瘤破裂	1	1	
SIRS 発症例	3/10	4/11	p=0.56
DIC 発症例	2/10	1/11	p=0.30
ショック状態	4/10	4/11	p=0.76
SOFA スコア	5.4±3.5	4.9±3.8	p=0.76

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome, DIC: Disseminated intravascular coagulation
SOFA: Sequential organ failure assessment

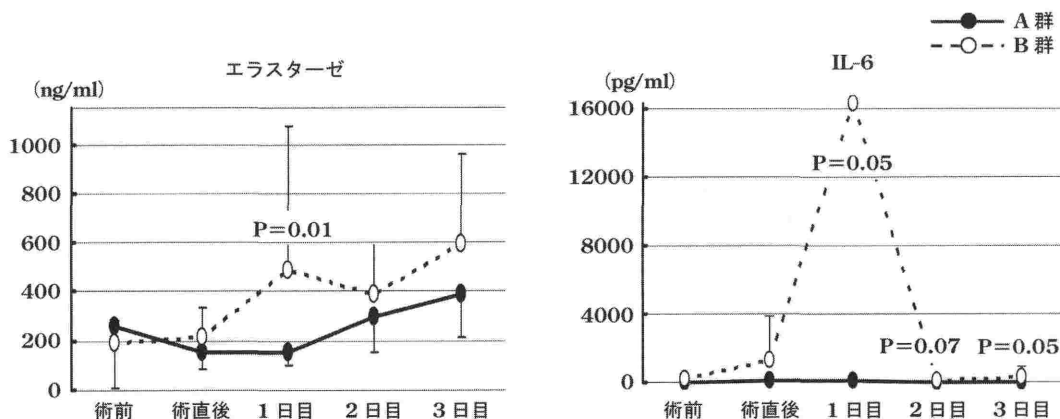


図1 好中球エラスターゼ, IL-6 比較
IL-6: Interleukin-6

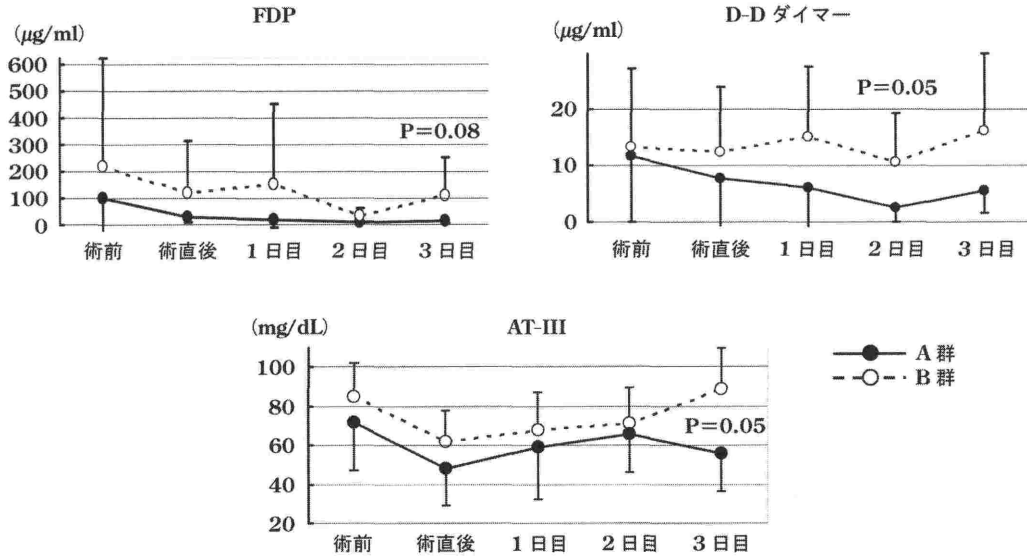


図2 FDP, D-D ダイマー, AT-III 比較

FDP: Fibrin degradation products, AT-III: Antithrombin III

表2 術後比較

	A 群 (n=10)	B 群 (n=11)	
SIRS	3/10	7/11	p=0.12
人工呼吸器管理時間(日)	4.0±3.1	4.3±5.1	p=0.75
集中治療室入室(日)	8.2±6.5	12.2±11.5	p=0.25
急性肺障害発生	3/10	5/11	p=0.59
透析施行	3/10	5/11	p=0.35
合併症	急性腎不全: 3	急性腎不全: 3 脳梗塞: 1	
DIC 発生	3/10	9/11	p=0.02
SOFA スコア(最高値)	8.4±4.6	10.0±3.5	p=0.25
死亡例	3/10	6/11	p=0.21

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome, DIC: Disseminated intravascular coagulation

SOFA: Sequential organ failure assessment

スコアは A 群 : B 群 8.4 ± 4.7 : 10.8 ± 4.4 であった。術後合併症では A 群では急性腎不全 2 例, B 群では急性腎不全 2 例, 脳梗塞 1 例を認め, 死亡例はそれぞれ A 群 3 例, B 群 6 例であり有意差は認めなかった。DIC (disseminated intravascular coagulation) 発症は A 群 3 例, B 群 9 例で A 群での発生が抑制された ($P=0.02$) (表 2)。A 群, B 群の SOFA スコア最大値比較で A 群 $5.4 \pm 3.5 \rightarrow 8.4 \pm 4.7$, B 群 $4.9 \pm 3.8 \rightarrow 10.8 \pm 4.4$ であった。肺障害スコアでは A 群 $1.0 \pm 1.2 \rightarrow 5.0 \pm 2.3$, B 群 $1.7 \pm 2.5 \rightarrow 6.4 \pm 3.0$ で有意差を認めなかった (図 3)。

考 察

心臓大血管手術では大動脈遮断, 循環停止, 人工心肺など全身の各臓器が虚血-再灌流にさらされる。特に緊急手術では大動脈破裂など術前より全身状態が悪化している症例が多い。虚血-再灌流で活性酸素の活性化, 好中球, マクロファージ, 血管内皮細胞など炎症性細胞の活性化による組織障害, 微小循環障害などが起こり SIRS, DIC, 多臓器不全を惹き起こすとされる^{5,6)}。体外循環後肺障害は血液が人工心肺の回路内を灌流することにより血液異物反応が誘起され, 凝固接触相, 補体の活性化に引き続いて白血球の活性化が起こり,

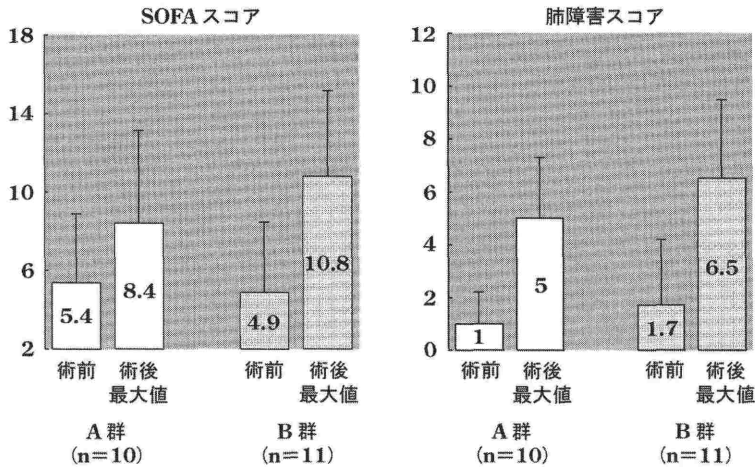


図3 SOFA, 肺障害スコアに関するA群, B群比較
SOFA: Sequential organ failure assessment

その結果, 活性化した好中球の肺への集積が起こり, さらに活性化した好中球から放出された好中球エラストラーゼは肺血管内皮細胞障害や血管透水性の亢進を惹き起こし急性肺障害となる⁷⁻¹¹⁾。

このような組織侵襲が起こる中, 心臓, 大血管術後での急性肺障害発生による死亡率は15%と報告されている¹²⁾。その上, 急性大動脈疾患ではSIRS発症が頻発で急性肺障害が90%以上で惹き起こると報告されている¹³⁾。急性大動脈疾患のSIRS発症および急性肺障害には早期治療が必要である。SIRS発症は, 上記に述べた一連の人工心肺に関与する変化が一般的でシベレスタットの薬剤効果の検討には解離性大動脈瘤手術のみの比較が多い。しかし, 最近では人工心肺を用いることが少ない腹部大動脈瘤手術後にも破裂性動脈瘤のショック状態では高サイトカイン, サイトカイン活性に関与しSIRS発症で急性肺障害が起こり, シベレスタット使用にて病態回避を経験したとの学会報告も多くなってきた。よって, 今回の対象症例に破裂性腹部大動脈瘤を含む病態も選択した。本来, シベレスタットは挿管処置を必要とするSIRS発症症例にのみ適応とされる薬剤であるが, 急性大動脈疾患症例は高頻度にSIRS状態から急性肺障害を惹き起こし, 活性化された好中球から放出されたエラストラーゼによりサイトカイン増幅回路が亢進し臓器障害は進行する。

我々は急性大動脈疾患で緊急手術が必要と診断された症例に術前よりシベレスタットを早期投与

することにより臓器障害が軽減できるという仮説をたて, 術前からの投与と術後投与の比較を行った。両群ともシベレスタット投与症例のため差が生じにくい状況にも拘らず, 術前からの投与では, 好中球エラストラーゼ, IL-6, FDP, D-Dダイマーが有意に抑制された。しかも, 術後の新たなDIC発症症例は, 術前からの投与では術後投与に比較し抑制効果が認められた。この一連のSIRSの病態は単純に急性肺障害のみならず多臓器への重篤な障害発症に起因すると考えられている¹⁴⁾。SOFAスコアが5を超えた場合は約19%の死亡率があるとの報告もあり, 集中治療室入室後の平均SOFAスコア5以上, 最大SOFAスコア11以上では, 80%以上の患者が死亡するとの報告がある¹⁵⁾。よって病態侵襲が大きい急性大動脈症候群の管理にはSOFAスコア, 急性肺障害スコアをはじめ, 早期病態治療が重要である。

今回の比較検討により急性大動脈疾患の重症症例に対する術前よりのシベレスタット投与は多臓器障害を抑制する可能性が示唆されたことから今後は使用適応範囲の検討が必要と思われる。一方, 外国第II相臨床試験結果の概要では4臓器以上の多臓器障害に対するシベレスタットの投与はプラセボ群と比較し死亡率を高めるような影響はないが有害事象などの安全性評価にはプラセボ群と差はなく長期予後の影響も有意差はないと報告もある^{1,16,17)}。よって, 術前投与に関しても全ての症例に適応するのではなく全身疾患, SOFAスコア等

の評価も使用にあたり検討し選択する必要性があると考えた。

結 語

急性大動脈症候群に対しシベレスタットの術前からの投与は SIRS, DIC 発症, 好中球エラストラーゼ, 炎症性サイトカインの抑制効果を認めた。

文 献

- 1) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
- 2) 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会: ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. 東京: 秀潤社出版(株); 2005. p.3-61.
- 3) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al: An expanded definition of the adult respiratory disease syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-3.
- 4) Vincent JL, Mendonça A, Cantraine F, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800.
- 5) Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al: Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108: 1551-6.
- 6) De Backer WA, Amsel B, Jorens PG, et al: N-acetylcysteine pretreatment of cardiac surgery patients influences plasma neutrophil elastase and neutrophil influx in bronchoalveolar lavage fluid. *Intensive Care Med* 1996; 22: 900-8.
- 7) Suzuki N, Ishii Y, Kitamura S: Mechanism for the increased permeability in endothelial monolayers induced by elastase. *Mediators Inflamm* 1994; 3: 11-6.
- 8) Janoff A, White R, Carp H, et al: Lung injury induced by leukocytic proteases. *Am J Pathol* 1979; 97: 111-36.
- 9) Kuratani T, Matsuda H, Sawa Y, et al: Experimental study in a rabbit model of ischemia-reperfusion lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 564-8.
- 10) Ohwada S, Tomizawa N, Takahashi T, et al: Effects of a specific neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046 Na) and neutrophil depletion using a G-1 column on lung reperfusion injury in dogs. *Transplant Proc* 1996; 28: 1826-7.
- 11) Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, et al: The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2003; 37: 600-6.
- 12) Ishihara K, Yamaguchi Y, Okabe K, et al: Neutrophil elastase enhances macrophage production of chemokines in receptor-mediated reaction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999; 103: 139-47.
- 13) Moreno R, Miranda DR, Matos R, et al: Mortality after discharge from intensive care: the impact of organ system failure and nursing workload use at discharge. *Intensive Care Med* 2001; 27: 999-1004.
- 14) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
- 15) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-8.
- 16) Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, et al: Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 271-9.
- 17) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al: Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: Result of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004; 32: 1695-702.

Effects of Sivelestat Sodium on Perioperative Organ Function in Acute Aortic Syndrome

Soichi Shioguchi, MD*, Yoshihito Irie, MD**, Shigeyoshi Gon, MD**,
Koyu Tanaka, MD**, Yohei Okita, MD**, Takao Imazeki, MD**

*Department of Cardiovascular Surgery, Kisai Clinic Hospital, Saitama, Japan

**Department of Cardiovascular Surgery, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Minami-koshigaya, Japan

Acute aortic syndrome is responsible for an overproduction of inflammatory cytokines, due not only to the bodily onslaught brought about by its clinical condition,

but also to the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), leading to the onset of multiple organ failure and difficulties in postoperative man-

agement. In the current study, the efficacy of Sivelestat sodium, a neutrophil elastase inhibitor, was evaluated on sequential organ failure assessment (SOFA) after emergency surgery in acute aortic syndrome. The subjects were 21 patients who developed acute aortic syndrome and underwent emergency surgery between August 2006 and December 2007. Starting the administration of Sivelestat sodium before surgery to patients with acute aortic syndrome could reduce the augmentation of inflammatory mediator and factors related to the coagula-

tion-fibrinolysis system. Although SOFA score and lung injury scores were not significantly different between pre-operative and post-operative use of Sivelestat sodium, DIC was significantly suppressed in the pre-operative use of Sivelestat sodium were effectively suppressed in the pre-operative use as compared with the post-operative use. It is suggested that pre-operative initiation of Sivelestat sodium may be effective for organ protection in acute aortic syndrome.

Key words : acute aortic syndrome, sivelestat sodium, neutrophil elastase

(Circ Cont 2009; 30: 19-24.)