

原 著

人工心肺を使用する心臓外科手術における
血中好中球エラスターゼ活性の経時変化

石 井 久 成*, 福 田 和 彦*

要 旨

【背景】人工心肺 (CPB) を使用した心臓外科手術において、術後に呼吸不全が生じることがある。これには CPB により活性化された好中球による肺傷害が関与すると考えられている。CPB を使用する心臓外科手術において、好中球の活性化の指標として、血中の好中球エラスターゼ活性 (NEA) の経時変化を検討した。

【対象と方法】CPB を使用する成人予定心臓外科手術において CPB 前、CPB 30 分後、CPB 1 時間後、CPB 終了時に採血し、NEA を測定した。

【結果と考察】NEA は CPB 前には測定限界以下であったが、CPB 開始とともに漸増し CPB 終了時に有意に増加した。CPB 時間は 126 ± 52 分 (平均値 \pm SD) であった。好中球が CPB に暴露されて 2 ~ 3 時間後に NEA が上昇することが示唆された。

緒 言

人工心肺 (CPB) を使用した心臓外科手術において、術後に呼吸不全が生じることがある。従来、Pump Lung¹⁾ または Postperfusion Lung Syndrome と言われてきたこの肺傷害は、CPB により活性化された好中球が惹起する全身炎症反応症候群 (SIRS) の一つと考えられている。これまで、CPB 後に好中球数あるいは好中球エラスターゼ濃度を測定したという報告は散見されるが、その活性を測定したものはない。今回、CPB を使用した心臓外科手術における血中好中球の活性化の有無を明らかにするため、術中の血中好中球エラスターゼ活性を

測定し、その経時変化を検討した。

対象と方法

CPB を使用する成人の予定心臓外科手術患者 (N = 8) を対象とした。手術の内訳は、冠動脈バイパス術 (3 人)、僧帽弁形成術 (2 人)、僧帽弁置換術 (2 人)、大動脈弁置換術 (1 人) であった。前投薬は投与せず、麻酔はミダゾラム、レミフェンタニルで導入し、ロクロニウムで筋弛緩を得たのち気管挿管した。セボフルラン、レミフェンタニル、ロクロニウムで麻酔を維持した。CPB 中は、セボフルランを中止しプロポフォールを持続投与した。CPB 回路内にはあらかじめ、メチルプレドニゾロンを 0.5g 充填した。CPB 前、CPB 30 分後、CPB 1 時間後、CPB 終了時に通常の血液ガス分析と同時に採血をした。採取した血液は、4°C、3,000 回転、10 分間で遠心分離した後、上清を -80°C で凍結保存した。好中球エラスターゼ活性はエラスターゼ特異基質 *N*-methoxysuccinyl-Ala-Ala-Pro-Val-*p*-nitroanilide を用いて測定した²⁾。

結 果

患者背景を表 1 に示した。患者の術前の呼吸機能検査は正常範囲内だった。

NEA は CPB 前には測定限界以下であった。CPB 開始後 30 分、1 時間と進むにつれ NEA は増加傾向にあり、CPB 終了時の NEA は CPB 前のそれと比べて、有意に増加した (図 1)。

考 察

CPB を使用する心臓外科手術において、好中球が CPB に暴露されて数時間後に NEA が上昇する

*京都大学医学部附属病院麻酔科

表1 患者背景

	平均±標準偏差
年齢(歳)	63±8.0
性別	男/女: 5/3
身長(cm)	159.5±12
体重(kg)	56.9±5.0
Body mass index(kg·m ⁻²)	22.6±2.3
% VC(%)	99.6±22
FEV 1.0(%)	79.2±12
麻酔時間(分)	387±112
手術時間(分)	285±100
人工心肺時間(分)	126±52
大動脈遮断時間(分)	91±46

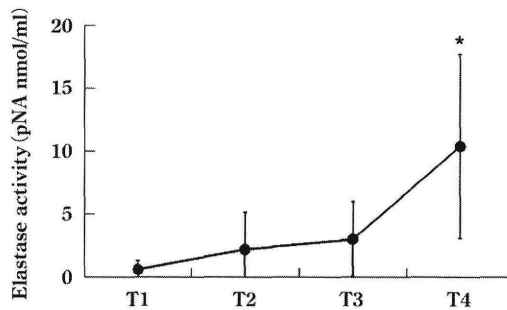


図1 NEAの時間経過

NEAはCPB開始とともに増加傾向となり、CPB終了時にはCPB前と比べて有意に増加した。

(T1: CPB前, T2: CPB 30分, T3: CPB 60分, T4: CPB終了時, * $p < 0.05$ compared with T1)

ことを示した。

CPBを使用した心臓外科手術において、術後に呼吸機能低下が起きることが知られている³⁾。重篤な呼吸不全へと進行することもあり、人工呼吸器による管理の期間ならびに集中治療室滞在期間が延長する。この呼吸機能低下の原因は明らかにされていないが、CPB中の好中球の活性化ならびにその肺への集積が関係すると考えられている。

活性化した好中球は好中球エラスターゼを分泌する。好中球エラスターゼは分子量約3万のセリンプロテアーゼの一種で基質特異性が低く、血管内皮の基底膜を構成しているエラスチンやフィブロネクチン、コラーゲンなどの様々の蛋白質を分解する。この蛋白質分解作用により、血管内皮傷害を起こし血管透過性を亢進させ種々の臓器に浮腫を生じ、多臓器障害をもたらす。特に、肺においては肺胞内への滲出液の貯留を促し、肺のガス交換能を障害する。これは急性肺傷害と呼ばれる病態で、心臓外科手術におけるCPB後の呼吸機能

低下もこの病態に基づくと考えることができる⁴⁾。

Tönzら³⁾は、CPBを用いた心臓外科手術において、術中の好中球エラスターゼ濃度はCPB開始後から上昇し、CPB終了直後にピークとなり好中球エラスターゼ濃度のピーク値と術後の呼吸指数が有意に正の相関を示したと報告している。これは、本研究で示したNEAの時間経過と同様である。すなわち、CPB前には測定限界以下だったNEAは、CPB30分後、CPB1時間後には増加傾向を示し、CPB終了時のNEAは、CPB前と比較して有意に増加した。Tönzら³⁾はまた、CPB終了9時間後でも、血中好中球エラスターゼ濃度の上昇が続いたと報告している。NEAの上昇もCPB終了後に持続する可能性があり、CPB終了から長時間にわたって好中球エラスターゼが肺傷害に関わっていることを推察させる。

CPB後の呼吸障害を防止する方法として、好中球エラスターゼを薬物的に阻害する方法^{5~7)}、CPB中にフィルターを用いて好中球を除去する方法⁸⁾な

どが動物実験ならびに比較的規模の小さい臨床試験などで試みられてきている。このような研究の効果を評価するのに、本研究で施行したNEA測定が有効であると考ええる。

文 献

- 1) Schell RM, Applegate RL, Reves JG: Cardiopulmonary Bypass. In: Miller RD, Reves JG editors, Atlas of Anesthesia vol. 8. Cardiothoracic Anesthesia, Philadelphia: PA Charchill Livingstone; 1999. p.9.1-30.
- 2) Yoshimura K, Nakagawa S, Koyama S, et al: Roles of neutrophil elastase and superoxide anion in leukotriene B4-induced lung injury in rabbit. J Appl Physiol 1994; 76: 91-6.
- 3) Tönz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al: Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? Chest 1995; 108: 1551-6.
- 4) Messent M, Sullivan K, Keogh BF, et al: Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass. Anaesthesia 1992; 47: 267-8.
- 5) Wakayama F, Fukuda I, Suzuki Y, et al: Neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, attenuates acute lung injury after cardiopulmonary bypass in the rabbit endotoxemia model. Ann Thorac Surg 2007; 83: 153-60.
- 6) Abe T, Usui A, Oshima H, et al: A pilot randomized study of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, in patients undergoing cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009; 9: 236-40.
- 7) Morimoto N, Morimoto K, Morimoto Y, et al: Sivelestat attenuates postoperative pulmonary dysfunction after total arch replacement under deep hypothermia. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34: 798-804.
- 8) Warren O, Alexiou C, Massey R, et al: The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31: 665-76.

Neutrophil Elastase Activity during Cardiopulmonary Bypass in Adult Cardiac Surgery

Hisanari Ishii*, Kazuhiko Fukuda*

*Department of Anesthesia, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

Neutrophil elastase activity (NEA) was measured before and during cardiopulmonary bypass (CPB) in elective adult cardiac surgery (n=8). Duration of CPB was 126±52min (mean±SD). NEA was under the detectable level before CPB, and tended to increase at 30 and

60 min of CPB. At the end of CPB, the NEA was significantly higher than that before CPB. It was concluded that it took a few hours for neutrophil elastase to be activated during CPB.

Key words : cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, respiratory dysfunction, neutrophil elastase

(Circ Cont 2012; 33: 196-198.)