

学位論文

「人工心肺下小児開心術における周術期炎症反応抑制に関する臨床研究」

指導教授名 宮地 鑑

申請者氏名 井上 信幸

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景】

人工心肺後の組織障害や付随した臓器不全は、主として手術や再還流障害によって産生された炎症の組み合わせの結果と考えられている。この障害の発現は小血管の内皮に及んだ機能的損傷による血管外腔への水分漏出が契機となり、しばしば重篤な合併症の原因となり死に至ることもある。好中球は蛋白分解酵素を放出するが、時に宿主の組織に障害を加えることもある。サイトカインは複雑なネットワークで相互に作用し、前炎症または抗炎症作用の特性を示す。心臓手術に関連する重要なサイトカインは前炎症サイトカインの IL-6、IL-8、TNF- α と抗炎症性サイトカイン IL-10、IL-1ra とされる。人工心肺中、補体のカスケードにおける好中球は活性化し好中球エラスターゼ(PMN-E)を放出する。過剰の PMN-E 活性は細胞や組織障害を誘導し炎症反応を間接的に増強する。この高炎症状態は小児において人工心肺後の臓器機能不全の重要な誘因となる。いくつかの研究では小児の心臓手術において IL-6、IL-8、TNF- α のようなサイトカイン値が人工心肺で有意に上昇することが証明されている。炎症サイトカインを抑制するために多くの手段が体外循環に組み入れられており、回路の小型化や PMEA コーティングにより従来の回路に比べ炎症反応が抑制されることが証明されている。「シベレスタット (エラスポール)」は全身性炎症反応に関連した急性肺障害の治療に適応がある点滴静注薬であり、成人心臓手術においてその抗炎症作用は報告されている。しかし小児開心術においてのシベレスタットの使用効果の報告はほとんどなく、我々は人工心肺を使用した小児の待機的開心術において、シベレスタットの周術期全身性炎症反応への影響を評価するため、前方視的・二重盲検無作為化比較試験を計画した。

【対象・方法】

体重 5~10kg の人工心肺を使用し開心術を行う先天性心疾患患者で、連続 26 例を二重盲検無作為法でシベレスタット群(n=13)とコントロール群(n=13)に分けた。シベレスタット群の患者には人工心肺開始時から術後 24 時間まで 0.2mg/kg/h でシベレスタットを、またコントロール群には 0.9%の生理食塩水を同量持続静注した。血液サンプルとして IL-6、IL-8、TNF- α 、PMN-E の測定を麻酔導入時、人工心肺中、術直後、術後 3、12、24 時間に行なった。WBC 数、好中球数、CRP の測定はサイトカインと同タイミングに加え、術後 2、3、4 病日に行なった。また PaO₂/FIO₂ 比、カテコラミン使用量、ICU 滞在期間、人工呼吸器装着時間をそれぞれ比較した。すべての結果は平均±標準偏差で表現した。2 群間の臨床的変数の差の評価には Student's t-test を用いた。群のデータ解析には両側解析を用いた。P 値は 0.05 未満を統計的有意差とみなした。

【結果】

年齢、体重、手術の難易度の指標となるRACHS score、人工心肺時間、輸血量には差を認めなかった。またP/F比、カテコラミン使用量、ICU滞在期間、人工呼吸器装着期間、IL-6・IL-8・TNF- α 最高値に差を認めなかった。PMN-E最高値およびWBC数最高値はコントロール群で有意に高値であった(294 ± 160 vs 517 ± 353 ng/mL, $P = 0.049$, 15.5 ± 4.0 vs $19.5 \pm 5.1 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0.039$)。ICU入室直後のWBC数および好中球数の双方ともコントロール群はシベレスタット群より有意に高値であった(14.9 ± 3.8 vs $18.3 \pm 4.6 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0.049$)(10.4 ± 3.4 vs $13.8 \pm 4.6 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0.044$)。CRP最高値および術後4病日のCRP値においてコントロール群はシベレスタット群に比べ明らかに高値であった(3.9 ± 1.2 vs 5.6 ± 2.6 mg/dl, $P = 0.04$)(0.8 ± 0.6 vs 2.5 ± 2.2 mg/dl, $P = 0.014$)。

【考察】

本研究ではシベレスタット投与群でのWBC数、PMN-E、CRPの最高値はコントロール群に比べ有意に低値を示し、さらに術後4病日目のCRP値を有意に抑制した。これはシベレスタットによるPMN-E減少により臓器障害やサイトカインによる炎症反応が抑制されたことがこの現象の理由の一つであると考えているが、他のシベレスタットを使用したいくつかの研究で示されている周術期のサイトカイン値の抑制はみられなかった。この結果は体外循環で用いたPMEAコーティング回路や小型化体外循環回路が、両群においてのIL6、IL-8、TNF- α のようなサイトカインの産生を抑制したことによる影響が考えられるが、いくつかの他因子の影響の関与も否定できないため今後の研究の課題となるであろう。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
1.1. サイトカインと好中球(顆粒球)エラスターゼ-----	1
1.2. 人工心肺と SIRS-----	1
1.3. 小児心臓手術とシベレスタット-----	1
2. 方法 -----	2
2-1. 対象患者-----	2
2-2. インフォームド・コンセント-----	2
2-3. 患者割付け-----	2
2-4. 薬剤投与-----	2
2-4-1. シベレスタットナトリウム水和物の特性-----	2
2-4-2. 投与方法-----	2
2-5. 人工心肺-----	3
2-5-1. 人工心肺システム-----	3
2-5-2. 人工心肺管理-----	3
2-6. 輸血-----	3
2-7. 測定-----	3
2-8. 統計-----	4
3. 結果 -----	4
4. 考察 -----	4
4-1. SIRS の発生機序-----	4
4-2. 炎症反応を抑制する工夫-----	5
4-2-1. 人工心肺回路の向上-----	5
4-2-2. シベレスタットの投与-----	5
5. 総括 -----	5
6. 謝辞 -----	6
7. 引用文献 -----	7

8. 图表	-----	10
-------	-------	----

1. 序論

1-1. サイトカインと好中球(顆粒球)エラスターゼ

細菌や真菌類が侵入した組織では、組織内のマクロファージや肥満細胞がただちに反応し、インターロイキン-1などのサイトカインを放出し、それらにより組織内の細胞は炎症性変化を起こす。炎症性変化を起こした組織、マクロファージ、肥満細胞はインターロイキン-8(IL-8)などの好中球遊走刺激因子を放出する。また細菌自身の産出物質や細菌と抗体との反応で活性化した補体成分も好中球を遊走させる。好中球は内皮細胞に粘着すると組織へ遊走し異物を貪食する。また好中球エラスターゼ(PMN-E)の様な種々の酵素を放出する。好中球エラスターゼは分子量 30,000 で 3 つのアイソザイムからなる糖蛋白であり、その生理作用は細菌や異物の蛋白分解であるが、それらは非常に強い細胞障害性を持ち、組織の構造結合をも分解する。血液と人工物表面との接触は過剰な好中球の活性化を引き起こす。その代表として体外循環回路が挙げられる。

1-2. 人工心肺と SIRS

人工心肺装置は心臓手術において、一時的にポンプ機能とガス交換を代行する機器であり、1953年に John Gibbon 氏により初めて成功を収めた人工心肺手術以降、多くの改良が加えられ、現在までに安全性が向上してきた。心臓手術では虚血・再灌流の過程に加え、人工心肺の使用により炎症性サイトカインの過剰な産生が生じ、全身性炎症反応の活性化を引き起こすことが知られており、この活性化による種々の症候は全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)として提唱されている。SIRS は二次的に多臓器不全に発展するという点で非常に重要であり、SIRS 予防のために多くの研究が行われている。

1-3. 小児心臓手術とシベレスタット

小児の人工心肺を用いた開心術後の高炎症状態は臓器機能不全の重要な誘因となる。複数の研究で小児の心臓手術においてインターロイキン-6(IL-6)、IL-8、腫瘍壊死因子 (TNF- α)のようなサイトカイン値が人工心肺使用で有意に上昇することが証明されている。「シベレスタットナトリウム水和物 (エラスポール)」は PMN-E の特異的阻害薬として全身性炎症反応に関連した急性肺障害の治療に適応がある点滴静注薬であり、成人心臓手術においてその抗炎症作用はいくつか報告されている。しかし

小児開心術におけるシベレスタットの使用効果の報告はほとんどなく、我々は人工心肺を使用した小児の待機的開心術において、シベレスタットの周術期全身性炎症反応への影響を評価するため、前方視的無作為化比較試験を計画した。

2. 方法

2-1. 対象

先天性心疾患に罹患し手術が必要と判断された患者のうち、体重 5kg 以上、10kg 未満の人工心肺を使用した開心術を行う連続 26 例を対象とした。26 人の患者背景は表 1 にまとめた。染色体異常の患者は本研究から除外した。

2-2. インフォームド・コンセント

術前に患者家族に対して十分な説明を行い、書面にて同意を得た後に患者登録とした。本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認後に実施された。

2-3. 患者割付け

術前に封筒法を用いてシベレスタット群(n=13)とコントロール群(n=13)に振り分け、薬剤使用に対しては二重盲検法をとった。

2-4. 薬剤投与

2-4-1. シベレスタットナトリウム水和物の特性

シベレスタットナトリウム水和物 (ONO-5046・Na) は分子量 528.51 と極めて小さいヒト PMN-E を特異的・拮抗的に阻害する薬剤であり、低分子量であるため好中球と血管内皮細胞との接着空間に入り込み、炎症局所の PMN-E にも作用することが可能である特性をもつ。

2-4-2. 投与方法

シベレスタット群の患者には人工心肺開始時から術後 24 時間まで、0.2mg/kg/h でシベレスタットを、またコントロール群には 0.9%の生理食塩水を同量持続静注した。

2-5. 人工心肺

2-5-1. 人工心肺システム

我々は以前より人工心肺システムの小型化に努め、その利点について報告している。本研究で用いたシステムは以下の通りである。

- (ア) ローラーポンプと操作部分 (トノクラ医科工業)
- (イ) 低充填量の酸素供給器と貯血槽 (Baby-Rx, 充填量 42ml, トノクラ医科工業)
- (ウ) 動脈フィルター (Filtia, 充填量 15ml, Japan Medical Supply)
- (エ) 体外循環チューブ 体重 7kg 以下の患者: 充填量 140ml
体重 7kg を超える患者: 充填量 160ml

2-5-2. 人工心肺管理

すべての手術において人工心肺は以下の通りに管理を行った。

- ① pH-stat strategy による血液ガス管理
- ② 灌流量を約 150ml/kg/min. に調節
- ③ 体温を約 32°C に調節
- ④ 心筋保護液を 20 分毎に 10ml/kg 注入
- ⑤ 人工心肺終了後 polymethylmethacrylate hemofilter を用いて modified ultrafiltration を施行
- ⑥ ヘパリン化は活性凝固時間 (ACT) が正常化するまでプロタミンを用いて中和

2-6. 輸血

術中ヘマトクリット値が 20% 以下となった場合、または近赤外線分光法 (near infrared spectroscopy, INVOS 5100) を用いた混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) および脳局所酸素飽和度 (rSO₂) 測定において、灌流量と FiO₂ の増量にてもそれぞれ 70% および 50% 以上を維持することが困難となった場合に濃厚赤血球輸血を行なった。

2-7. 測定

血液サンプルとして IL-6、IL-8、TNF- α 、PMN-E の測定を麻酔導入時、人工心肺中、術直後、術後 3、12、24 時間に行なった。白血球 (WBC) 数、好中球数、CRP の測定は麻酔導入時、人工心肺中、術直後、術後 3、12、24 時間、術後 2、3、4 病日目に行なった (好中球は人工心肺中のみ測定は行わず)。PaO₂/FIO₂ (P/F) 比は麻酔導入時、術直後、術後 3、12、24 時間に測定した。カテコラミン使用量の指標である Inotropic support score は術後 3 および 12 時間にチェックした。また ICU 滞在期間、人工呼吸器装着時間をそれぞれ評価した。

2-8. 統計

すべての結果は平均±標準偏差で表現した。両群間の臨床的変数の差の評価には Student's t-test を用い、群のデータ解析には両側解析を用いた。P 値は 0.05 未満を統計的有意差とみなした。

3. 結果

年齢、体重、Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) カテゴリー、人工心肺時間、輸血量には差を認めなかった。シベレスタット群に男性がより多かった(表1)。またカテコラミンサポート量、P/F比、人工呼吸器装着期間、IL-6最高値、IL-8最高値、TNF- α 最高値に差を認めなかった(表2, 3)。好中球エラスターゼ最高値はコントロール群で有意に高値であった(294 ± 160 vs 517 ± 353 ng/mL, $P = 0.049$)。コントロール群のWBC数最高値はシベレスタット群に比べ明らかに高値であった(15.5 ± 4.0 vs $19.5 \pm 5.1 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0.039$)。コントロール群の好中球数最高値はシベレスタット群に比べ有意な高値は示さなかったが高い傾向にあった(11.8 ± 3.8 vs $15.4 \pm 5.1 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0.052$) (表3)。ICU入室直後のWBC数および好中球数の双方ともコントロール群はシベレスタット群より有意に高値であった(14.9 ± 3.8 vs $18.3 \pm 4.6 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0.049$) (10.4 ± 3.4 vs $13.8 \pm 4.6 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0.044$) (図5)。CRP最高値および術後4病日目のCRP値においてコントロール群はシベレスタット群に比べ明らかに高値であった(3.9 ± 1.2 vs 5.6 ± 2.6 mg/dl, $P = 0.04$) (0.8 ± 0.6 vs 2.5 ± 2.2 mg/dl, $P = 0.014$) (表3, 図6)。

4. 考察

4-1. SIRS の発生機序

心臓手術における人工心肺後の組織障害や付随した臓器不全は、主として手術や再還流障害によって産生された炎症の組み合わせの結果と考えられている。この障害の発現は小血管の内皮に及んだ機能的損傷による血管外腔への水分漏出が契機となる。小児において先天性心疾患修復での人工心肺後の毛細血管漏出はいたるところにみられ、しばしば有意な合併症や死亡を生じる。サイトカインは複雑なネットワークで相互に作用し、前炎症または抗炎症作用の特性を示す。心臓手術に関連する重要なサイトカインに前炎症サイトカインの IL-6、IL-8、TNF- α と抗炎症性サイトカインの

インターロイキン-10、インターロイキン-1ra が挙げられる。人工心肺中、補体のカスケードにおける好中球は活性化し PMN-E を放出する。過剰の PMN-E は細胞や組織障害を誘導し炎症反応を間接的に増強する。高炎症状態は新生児や小さな乳児において人工心肺後の臓器機能不全の重要な誘因となる。

4-2. 炎症反応を抑制する工夫

4-2-1. 人工心肺回路の向上

炎症性サイトカインを抑制するために多くの手段が体外循環に組み入れられている。Ueyama らは PMEА コーティングされた回路を使用することでヘパリンコーティングされた回路を含む従来の回路と比べ、CRP や補体値が減少することを証明した。成人心臓手術においては小型化回路を使用した際、WBC や CRP やサイトカインのような炎症標識が低値であることが示された報告ある。Miyaji らは新生児や乳児に小型化回路を使用し周術期の炎症反応を減少させることを示している。Itatani らは小児 Fontan 手術の患者に PMEА コーティングの小型化回路を用いることで CRP 最高値の減少を報告している。

4-2-2. シベレスタットの投与

シベレスタットが PMN-E やサイトカイン値を減少させることを報告した研究もある。Makino らや Nishiyama らはシベレスタットが食道癌の術後経過で CRP 値を抑えたことを証明した。いくつかの動物モデルにおいてもシベレスタットの投与により、人工心肺に関連した炎症の減少と肺機能の保護作用が認められている。Abe らは臨床場面においてシベレスタットを投与している患者の入院期間がプラセボ群と比べて短かったことを報告した。これらの研究では成人患者においてシベレスタットの効果を示しているが、人工心肺を用いた小児開心術においてシベレスタットが CRP 値を抑制した報告は認めない。

5. 総括

本研究ではシベレスタット投与群での WBC 数、PMN-E、CRP の最高値はコントロール群に比べ有意に低値を示し、さらに術後 4 病日目の CRP 値を有意に抑制した。これはシベレスタットによる PMN-E 減少により臓器障害やサイトカインによる炎症反応が抑制されたことがこの現象の理由の一つであると考えているが、他のシベレスタットを使用したいくつかの研究で示されている周術期のサイトカイン値の抑制はみられなかった。体外循環で用いた PMEА コーティング回路や小型化回路が、両群

において IL6、IL-8、TNF- α のようなサイトカインの産生を抑制した事が有意差を示さなかった理由と考えられるが、いくつかの他因子の影響も関与している可能性があるため今後の研究の課題となるであろう。

6. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導を賜りました本学心臓血管外科学
小原 邦義名誉教授をはじめ、研究に御協力頂きました医局員の先生方に厚く
御礼申し上げます。

7. 引用文献

1. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552– 9.
2. Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulation neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in child. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 718– 25.
3. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, et al. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001; 94: 745– 53.
4. Yamazaki T, Ooshima H, Usui A, Watanabe T, Yasuura K. Protective effects of ONO-5046*Na, a specific neutrophil elastase inhibitor, on postperfusion lung injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2141– 6.
5. Ryugo M, Sawa Y, Takano H, Matsumiya G, Iwai S, Ono M, et al. Effect of a polymorphonuclear elastase inhibitor (sivelestat sodium) on acute lung injury after cardiopulmonary bypass: findings of a double-blind randomized study. *Surg Today* 2006; 36: 321– 6.
6. Fujii M, Miyagi Y, Bessho R, Nitta T, Ochi M, Shimizu K. Effect of neutrophil elastase inhibitor on acute lung injury after cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 859– 62.
7. Matsuzaki K, Hiramatsu Y, Homma S, Sato S, Shigeta O, Sakakibara Y. Sivelestat reduces inflammatory mediators and preserves neutrophil deformability during simulated extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 611– 7.
8. Akamoto S, Okano K, Sano T, Yachida S, Izuishi K, Usuki H, et al. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) preserve antitumor immunity and reduces the inflammatory mediators associated with major surgery. *Surg Today* 2007; 37: 359– 65.
9. Miyaji K, Miyamoto T, Kohira S, Nakashima K, Inoue N, Ohara K, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass system in neonates and small infants. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 75– 8.
10. Miyaji K, Kohira S, Miyamoto T, Nakashima K, Sato H, Ohara K, et al. Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 284– 9.

11. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 110–8.
12. Finn A, Naik S, Klein N, Levinsky RJ, Strobel S, Elliott M. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 234– 41.
13. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 671– 9.
14. Carvalho MV, Maluf MA, Catani R, La Rotta CA, Gomes WJ, Salomão R, et al. Cytokines and pediatric open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young* 2001; 11: 36– 43.
15. Gessler P, Schmitt B, Prêtre R, Latal B. Inflammatory response and neurodevelopmental outcome after open-heart surgery in children. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 301– 5.
16. Tárnok A, Hamsch J, Emmrich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W, et al. Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 113– 25.
17. Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 718–25.
18. Ueyama K, Nishimura K, Nishina T, Nakamura T, Ikeda T, Komeda M. PMEA coating of pump circuit and oxygenator may attenuate the early systemic inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery. *ASAIO J* 2004; 50: 369– 72.
19. Yves Fromes, Didier Gaillard, Oliver Ponzio, Maryline Chauffert, Marie-Francoise Gerhardt, Philippe Deleuze, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 4: 527-33
20. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, Tanaka H, Kobayashi Y, Ryomoto M, et al. Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting. *J Artif Organs*. 2007; 10: 92-5
21. Miyaji K, Miyamoto T, Kohira S, Nakashima K, Inoue N, Ohara K, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass system in neonates and small infants. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 75– 8.

22. Makino H, Kunisaki C, Kosaka T, Akiyama H, Morita S, Endo I. Perioperative use of a neutrophil elastase inhibitor in video-assisted thoracoscopic oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2011, 7: 975– 82
23. Nishiyama J, Matsuda M, Ando S, Hirasawa M, Suzuki T, Makuuchi H. The effects of the early administration of sivelestat sodium, a selective neutrophil elastase inhibitor, on the postoperative course after radical surgery for esophageal cancer. *Surg Today* 2012; 42: 659– 65
24. Wakayama F, Fukuda I, Suzuki Y, Kondo N. Neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, attenuates acute lung injury after cardiopulmonary bypass in the rabbit endotoxemia model. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 153–60.
25. Abe T, Usui A, Oshima H, Akita T, Ueda Y A. Pilot randomized study of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, in patients undergoing cardiac surgery. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2009; 9; 236–40

8. 図表

図 1

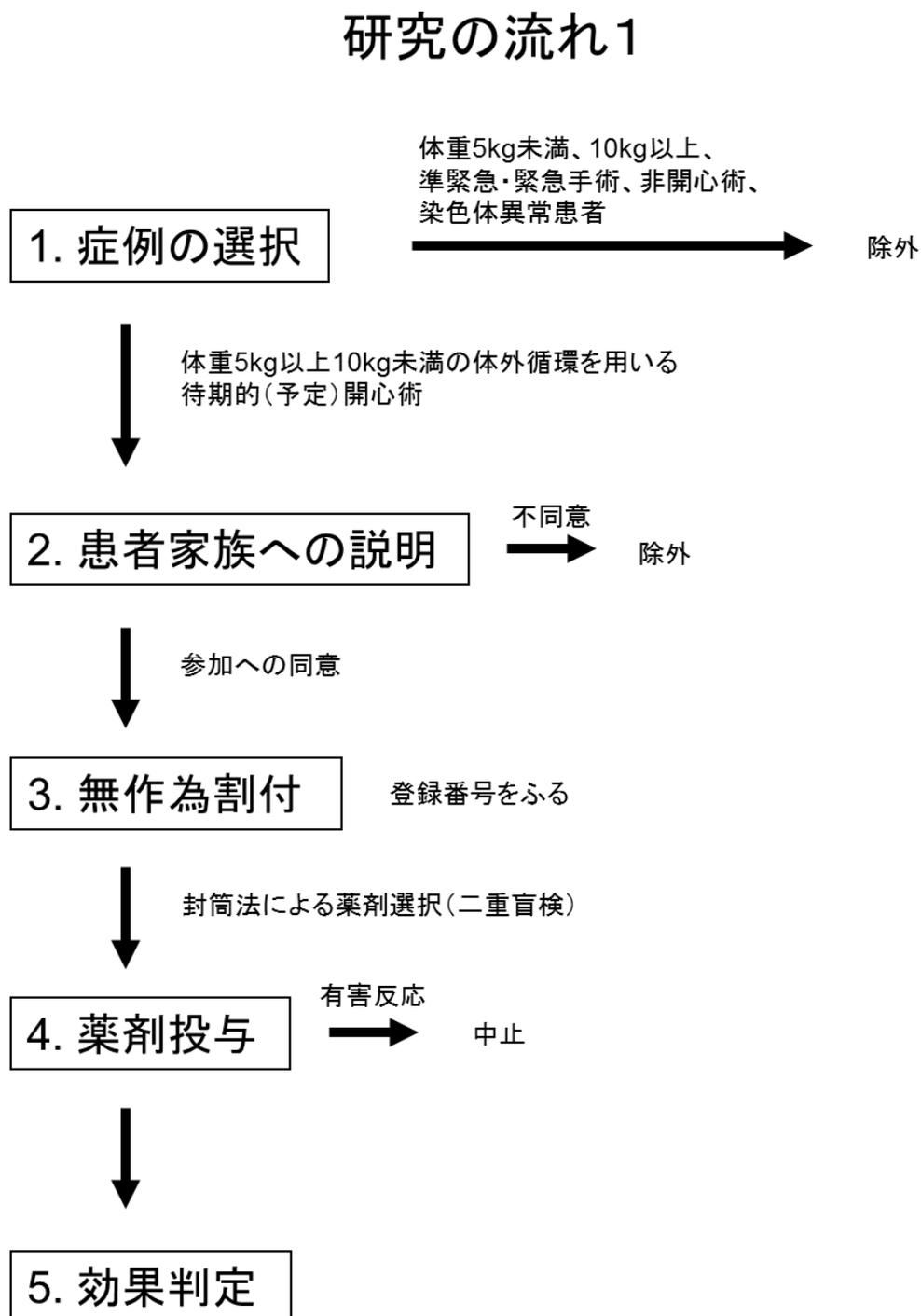


図 2

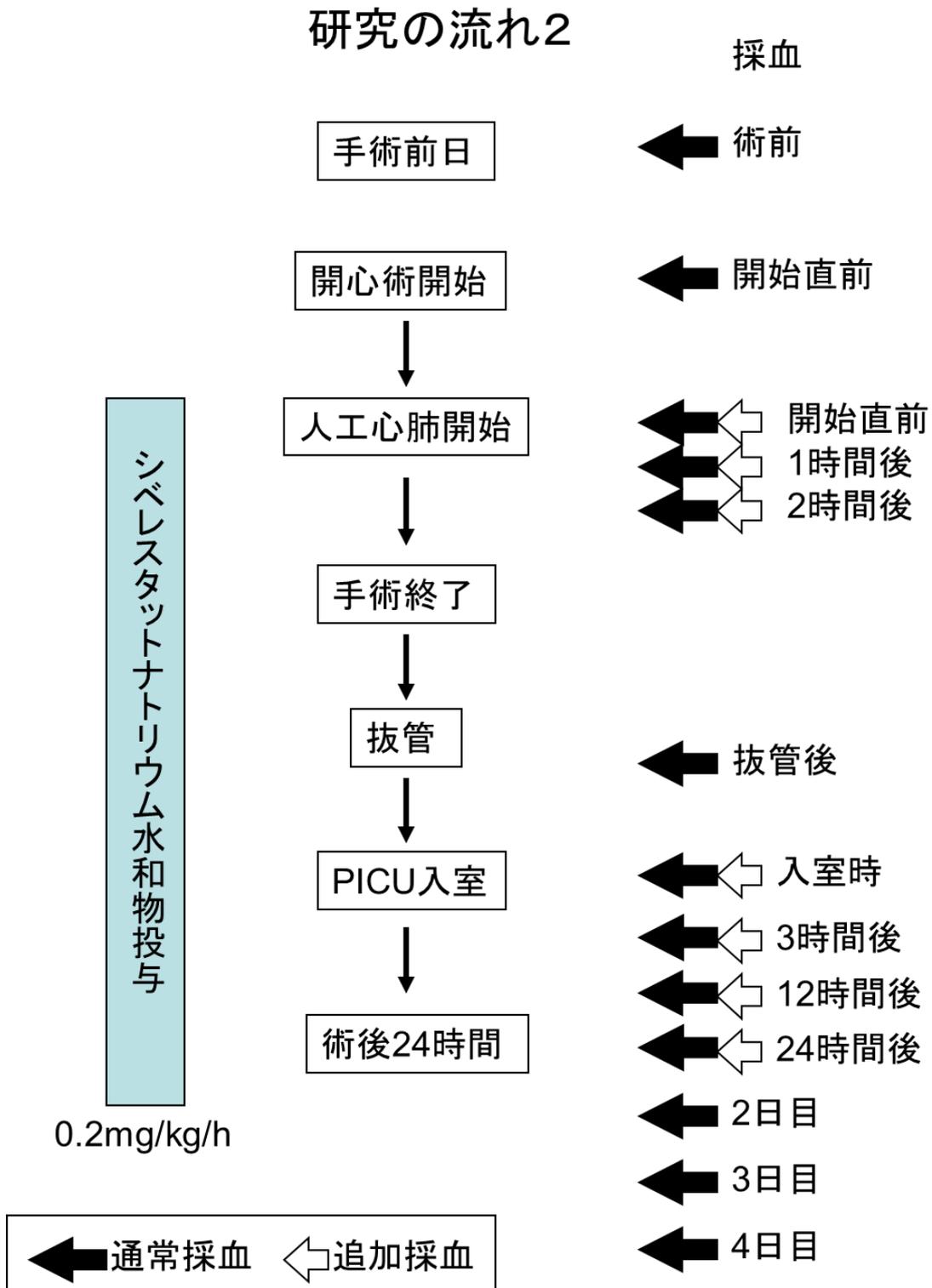


表1、シベレスタット群・コントロール群間の臨床背景

	シベレスタット群 <i>n</i> = 13	コントロール群 <i>n</i> = 13	<i>P</i> 値
性別 (男/女), <i>n</i>	9/4	4/9	0.05
年齢 (月)	10.8±5.9	13.4±7.8	0.36
体重 (kg)	7.5±1.7	7.4±1.6	0.91
RACHS-1	2.7	2.6	0.86
心房中隔欠損閉鎖, <i>n</i>	1	1	
心室中隔欠損閉鎖, <i>n</i>	5	2	
房室中隔欠損修復, <i>n</i>	1	0	
フォロー四徴症修復, <i>n</i>	0	1	
両大血管右室起始症修復, <i>n</i>	1	1	
両方向性グレン手術, <i>n</i>	3	1	
上下大静脈肺動脈吻合術, <i>n</i>	2	4	
右室流出路再建術, <i>n</i>	0	2	
ラステリ-右室流出路再建, <i>n</i>	0	2	
人工心肺時間 (分)	118±58	118±56	0.99
輸血, <i>n</i>	3	3	1

データはすべて平均±標準偏差で表示した

表 2、術後経過の比較

	シベレスタット群 <i>n</i> = 13	コントロール群 <i>n</i> = 13	<i>P</i> 値
P/F比			
麻酔導入時	299±220	231±160	0.38
ICU 入室時	241±182	390±247	0.1
ICU 3 時間	439±324	470±272	0.79
ICU 12 時間	414±308	404±209	0.92
ICU 24 時間	368±234	522±294	0.16
カテコラミンサポート			
ICU 3 時間	7.2±3.4	6.4±1.6	0.43
ICU 12 時間	6.5±2.3	6.4±1.7	0.92
人工呼吸器装着時間 (時間)	46.5±114	29.8±106	0.7
ICU 滞在時間 (日)	9.0±16.7	13.8±10.6	0.39

データはすべて平均±標準偏差で表示した

P/F: PaO₂/functional inspired oxygen

表 3、測定結果の比較

最高値	シベレスタット群 <i>n</i> = 13	コントロール群 <i>n</i> = 13	<i>P</i> 値
白血球 (×1000/μl)	15.5±4.0	19.5±5.1	0.039
好中球 (×1000/μl)	11.8±3.8	15.4±5.1	0.052
CRP (mg/dl)	3.9±1.2	5.6±2.6	0.04
PMN-E (ng/ml)	294±160	517±353	0.049
IL-6 (pg/ml)	109±50	110±57	0.98
IL-8 (pg/ml)	57±43	46±41	0.51
TNF-α (pg/ml)	1.4±0.5	1.4±0.7	0.8

データはすべて平均±標準偏差で表示した

PMN-E, polymorphonuclear elastase 好中球エラスターゼ

IL-6, interleukin-6 インターロイキン-6

IL-8, interleukin-8 インターロイキン-8

TNF-α, tumor necrosis factor alpha 腫瘍壊死因子

☒ 3

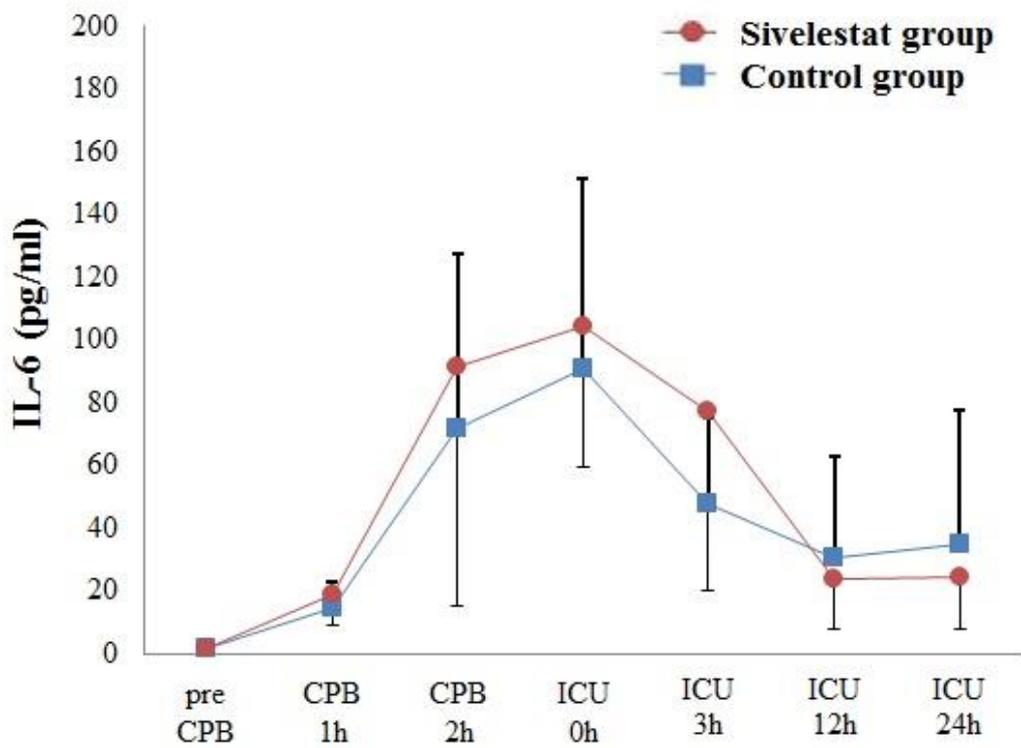
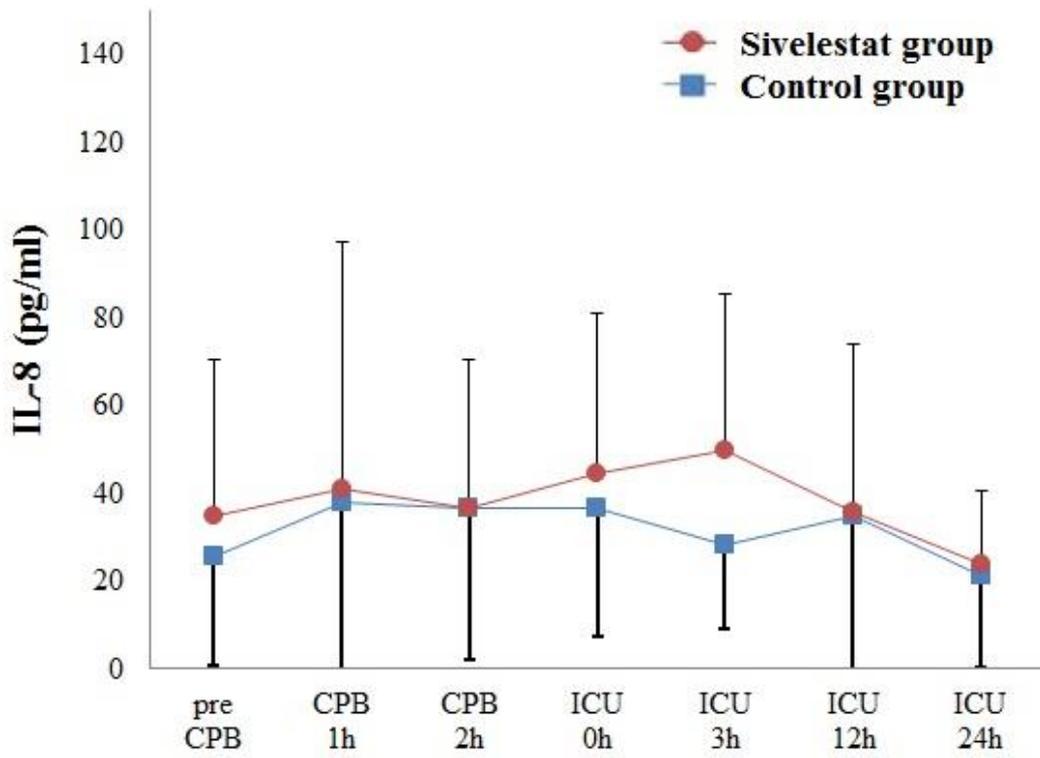


图 4

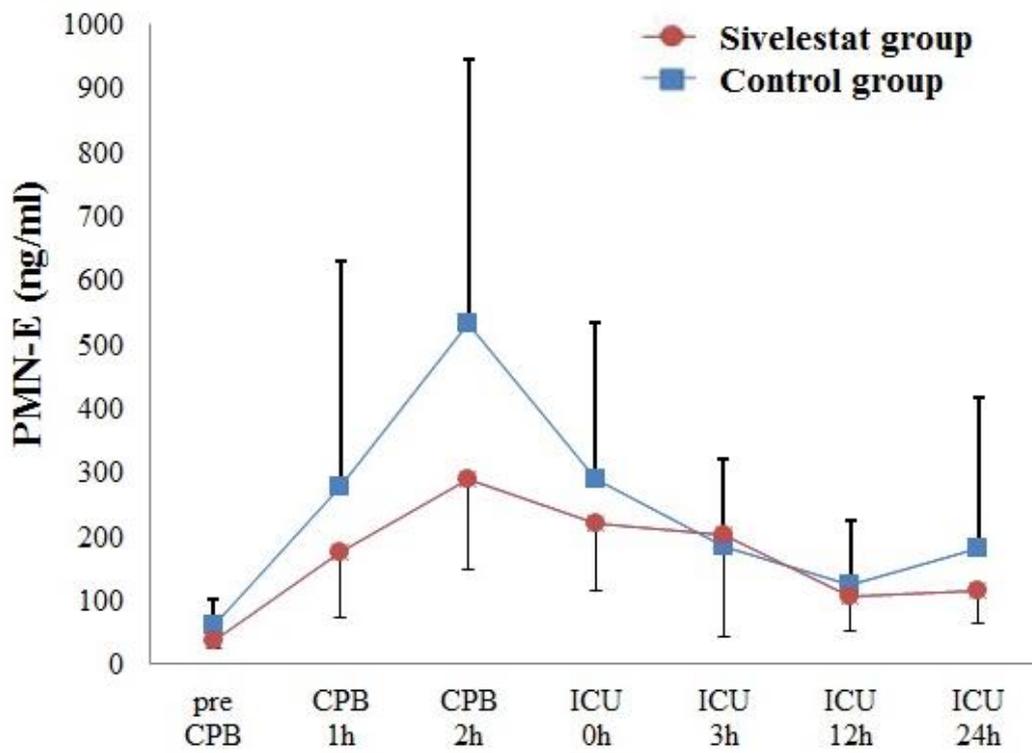
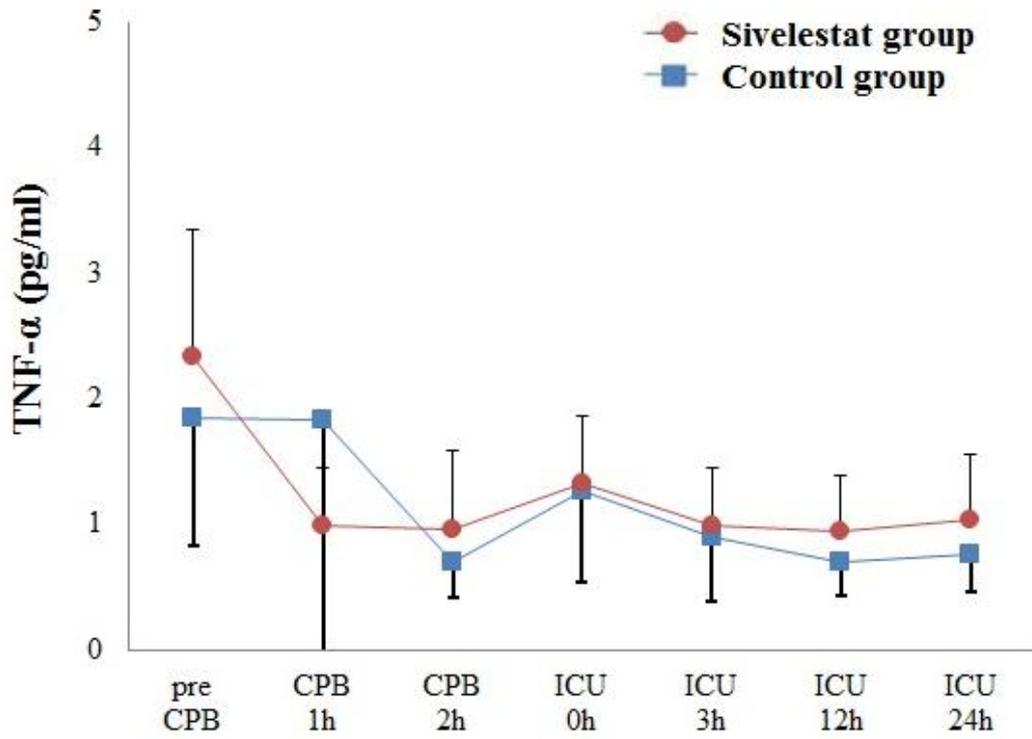


图 5

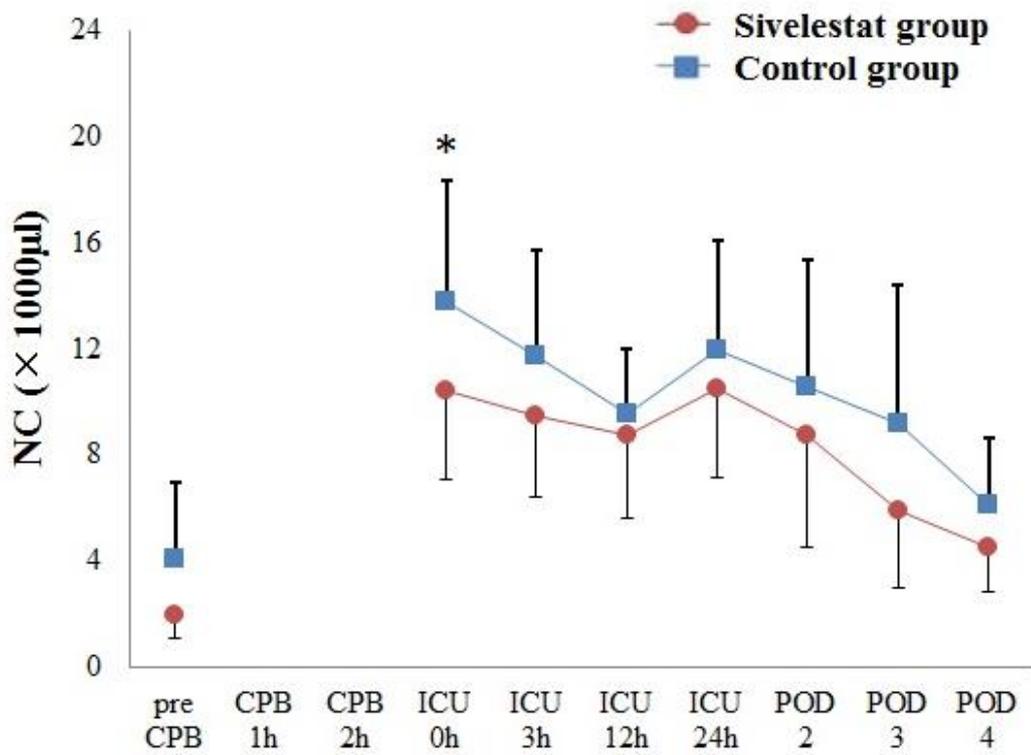
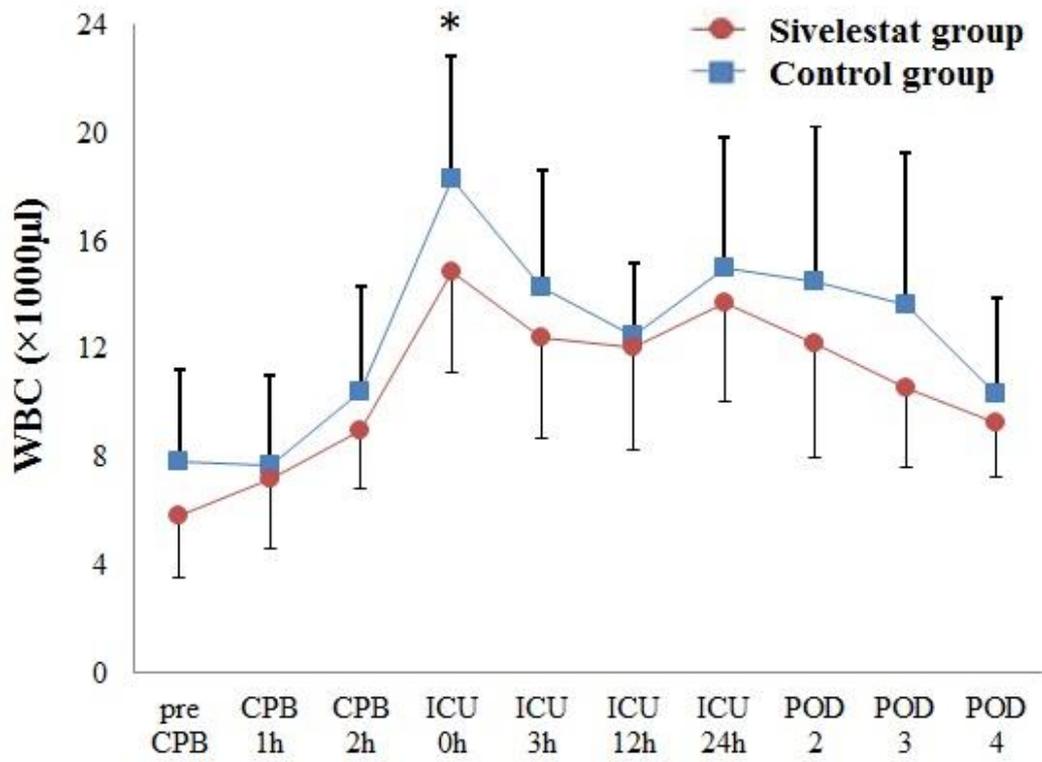


Figure 6

