

学位論文要旨

氏名

村上 信幸



論文題目

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

指導教授承認印

宮地 鑑



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

井上 信幸

【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や陽イオン蛋白を放出するが、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最も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 である。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 PME A 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 6、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 $18.3 \pm 4.6 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0.049$; and 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群でのWBC数、好中球数、CRPの最高値はコントロール群に比べ有意に低値であり、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影響したと考えられるが、いくつかの他因子の影響も関与しているかもしれないため今後の研究の課題となるであろう。