

原著論文

シベレスタットナトリウム水和物
(Sivelestat sodium hydrate) の
人工心肺後炎症反応および肺障害に対する効果

上西祐一郎, 相澤 啓, 坂野 康人,
大木 伸一, 齊藤 力(講師), 加藤 盛人(講師),
小西 宏明(助教授), 三澤 吉雄(教授)

好中球エラスターゼ阻害剤であるシベレスタットナトリウムが人工心肺後の全身性炎症反応や肺障害を抑制しうるか検討した。待期的開心術13症例を無作為にシベレスタットナトリウム投与群と非投与群に分け、シベレスタットナトリウムは麻酔導入時から人工心肺開始後24時間まで0.2mg/kg/hr で持続静注した。患者背景で2群間に有意差はなく、血液ガス、好中球エラスターゼ、IL-8、TAT、PTF F1-2、D-dimer、PIC、トロポニン T、CPK-MB を計測したが、計測項目すべてにおいて麻酔導入時、集中治療室入室時、術翌日いずれも2群間の有意差は認めなかった。投与量不足のためシベレスタットナトリウムが効果を発現するにいたらなかった可能性、あるいは待期手術の人工心肺が低侵襲である可能性が考えられた。術後炎症や肺障害が高率に予測される侵襲の大きな手術症例を対象に再検討する必要がある。

(キーワード：シベレスタットナトリウム水和物、全身性炎症反応、人工心肺)

はじめに

人工心肺は多くの開心術で不可欠の補助手段であるが、人工心肺自体が術後多臓器不全の原因となり得る。人工心肺後の全身性炎症反応や続発する肺障害においては、近年提唱されている全身性炎症反応症候群 (SIRS) や急性肺障害 (ALI) の機序と同様に活性化された好中球が関与する。人工心肺回路は不完全な抗血栓性接触面であるため、血液と回路が接触することによる凝固線溶機能や白血球、補体などの血液因子が活性化して全身性の炎症反応を続発すると考えられており、これらの反応の制御はより安全な開心術のための重要な課題である¹⁻⁴⁾。シベレスタットナトリウム水和物 (Sivelestat sodium hydrate, 以下 Sivelestat) は臓器に集積した好中球が放出するエラスターゼを直接選択的に阻害する新しい治療剤で、集中治療における全身性炎症反応症候群 (SIRS) や続発する急性肺障害 (ALI) に対して肺機能の改善、人工呼吸器の早期離脱、集中治療室の滞在期間の短縮

などの効果が立証されつつある。我々は麻酔導入時からの Sivelestat 投与が人工心肺に関連する全身性炎症反応におよぼす効果を術後の凝固・線溶機能や炎症性サイトカイン、術後肺機能などの変化から検討した。

I 対象および方法

対象は2003年7月から2004年1月までの待機的臓弁膜症手術患者でインフォームドコンセントが得られた13例とした。無作為に Sivelestat 投与群6例と非投与群(対照)7例に分けた。人工心肺開始時には効果が得られるように Sivelestat 投与は麻酔導入時から開始し、人工心肺開始後24時間まで0.2mg/kg/時で点滴持続静注とした。手術は全例胸骨正中切開による初回手術で、上行大動脈送血、上下大静脈脱血で人工心肺を開始し中等度低体温にて大動脈遮断および cold blood cardioplegia (大動脈弁閉鎖不全や右房切開の症例では順行性に加え逆行性心筋保護法を併用) で心停止を得て行った。患

者背景として年齢・性別を、手術侵襲の指標として術式・人工心肺時間・大動脈遮断時間・術後出血(24時間ドレナージ量)・人工呼吸継続時間を記録し、術前心不全の指標として術前の脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を測定した。検査項目は好中球活性化の指標として血中の好中球エラスターゼ、炎症性サイトカインである interleukin-8 (IL-8)、術後肺機能の指標として血液ガス PaO₂/FiO₂ (P/F 比)、凝固機能の指標として thrombin-antithrombin complex (TAT), prothrombin fragment F1.2 (PTF F1-2)、線溶機能の指標として D-dimer、 α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC)、心筋虚血再灌流障害の指標としてトロポニン T (TnT), creatine kinase-分画 MB (CK-MB) を測定した。採血ポイントは、麻酔導入時・集中治療室 (ICU) 帰室時・術翌日 (人

工心肺開始後24時間)とした。各ポイントでの2群間の比較はt検定、経時的变化の比較はANOVAによる反復測定をおこなった。

II 結果

対象となった13例で手術関連合併症と手術死亡は無く、術後肺障害を認めなかった。年齢・性別・術式・人工心肺時間・大動脈遮断時間・術前BNPには2群間で有意差を認めなかった(表1)。好中球エラスターゼとIL-8はICU帰室時に上昇し術翌日には正常化する変化を示したが、2群間で有意差はなかった(図1, 図2)。TAT・PTF F1-2, D-dimer・PIC, 心筋虚血再灌流障害の指標である TnT, CK-MB すべてにおいて麻酔導入時に比してICU帰室時に上昇し術翌日に減少する変化を示したが、いずれも2群間の有意差は認めなかった(表2)。肺機能

表1 患者背景

	Sivelestat 群 (n=6)	対照 (n=7)	p Value (t検定)
年齢 (歳)	62.2±10.9	59.6±9.1	0.65
性別 (男性:女性)	3:3	5:2	0.43
MVR*:AVR:DVR*	5:1:0	5:1:1	
脳性ナトリウム利尿ペプチド (pg/ml)	280.2±148.4	159.1±170.7	0.20
人工心肺時間 (分)	148.7±57.1	136.4±25.3	0.62
大動脈遮断時間 (分)	105.1±43.1	96.1±24.0	0.65
24時間ドレナージ量 (ml)	472.7±119.6	374.3±166.5	0.27
術後人工呼吸継続時間 (時間)	7.3±5.8	10.4±15.7	0.66

* MVR: 僧帽弁置換術, AVR: 大動脈弁置換術, DVR: 2弁置換術

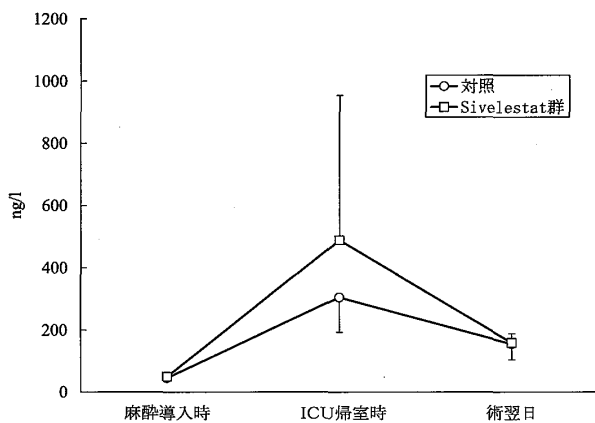


図1 好中球エラスターゼ

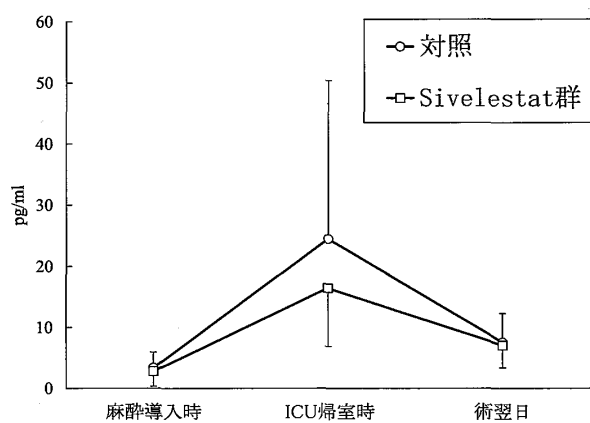


図2 IL-8

表2 結果 (t 検定および ANOVA)

		麻酔導入時	ICU 帰室時	術翌日	p Value (ANOVA)
好中球エラスターゼ ($\mu\text{g/l}$)	Sivelestat	49.5 \pm 15.2	488.5 \pm 465.6	159.0 \pm 29.2	0.64
	対照	45.3 \pm 8.60	305.4 \pm 112.2	154.7 \pm 51.0	
	p Value	0.54	0.33	0.86	
IL-8 (Interleukin-8 ; pg/ml)	Sivelestat	2.82 \pm 2.5	16.4 \pm 9.5	7.07 \pm 3.7	0.80
	対照	3.37 \pm 2.6	24.5 \pm 26.0	7.56 \pm 4.8	
	p Value	0.70	0.49	0.84	
TAT (Thrombin-antithrombin complex ; ng/ml)	Sivelestat	2.57 \pm 1.1	55.8 \pm 27.6	14.6 \pm 1.5	0.36
	対照	3.84 \pm 3.3	46.5 \pm 12.7	14.2 \pm 2.8	
	p Value	0.39	0.44	0.77	
PTF F1.2 (prothrombin fragment F1.2 ; nMol/l)	Sivelestat	0.53 \pm 0.2	1.82 \pm 0.7	0.81 \pm 0.1	0.16
	対照	0.60 \pm 0.3	2.59 \pm 0.6	0.86 \pm 0.3	
	p Value	0.62	0.09	0.74	
D-dimer ($\mu\text{g/ml}$)	Sivelestat	0.18 \pm 0.2	6.28 \pm 4.5	2.92 \pm 1.4	0.28
	対照	0.26 \pm 0.3	3.16 \pm 2.0	2.65 \pm 0.7	
	p Value	0.61	0.13	0.67	
PIC (alpha2-plasmin inhibitor-plasmin complex ; $\mu\text{g/ml}$)	Sivelestat	0.82 \pm 0.3	1.87 \pm 0.8	0.58 \pm 0.1	0.28
	対照	0.76 \pm 0.3	1.51 \pm 0.7	1.01 \pm 0.6	
	p Value	0.69	0.39	0.12	
Troponin T (ng/ml)	Sivelestat	0.00 \pm 0.00	1.50 \pm 0.77	1.54 \pm 0.74	0.40
	対照	0.00 \pm 0.01	1.13 \pm 0.68	1.46 \pm 1.08	
	p Value	0.38	0.38	0.88	
CK-MB (creatin kinase-MB ; ng/ml)	Sivelestat	1.90 \pm 1.6	101.3 \pm 40.6	56.55 \pm 36.1	0.48
	対照	2.13 \pm 3.5	110.13 \pm 60.2	46.26 \pm 16.6	
	p Value	0.89	0.77	0.51	
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	Sivelestat	365.38 \pm 125.3	244.85 \pm 51.1	276.86 \pm 44.3	
	対照	424.46 \pm 144.2	312.58 \pm 194.0	339.04 \pm 111.8	
	p Value	0.45	0.43	0.23	

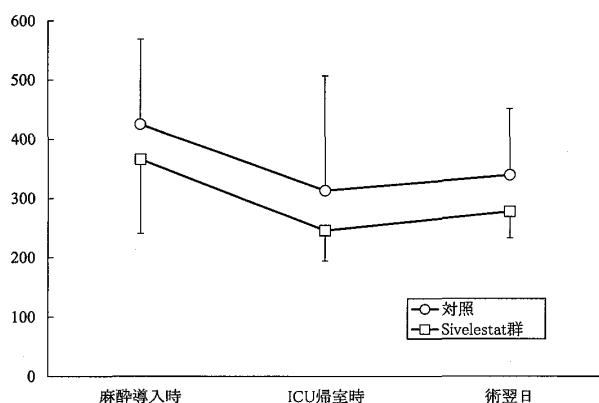


図3 P/F 比

の指標である P/F 比は ICU 帰室時にわずかに低下し術翌日には改善する経過をしめし、2 群間で有意差は認めなかった (図 3)。

III 考察

開心術の多くは人工心肺による補助が不可欠であるが、人工心肺開始による肺血流の減少に代表される多臓器の虚血や大動脈遮断による心筋の虚血をとまなう。虚血再灌流によって活性酸素や、好中球、マクロファージ、血管内皮細胞などが活性化され組織障害や微小循環障害などが惹起される現象が虚血再灌流障害であり、全身性炎症反応の誘因になっていると考えられる¹⁻³⁾。人工心肺では血液と異物の接触が凝固・線溶機能や接触系・補体系・白血球のネットワークを活性化させることも知られており、これらの血液因子の活性化もまた炎症反応の原因であるため我々は blood-foreign surface interactions として注目してきた⁴⁾。人工心肺における blood-foreign surface interactions と全身性炎症反応の制御はより安全な開心術のための重要

な課題であり、抗凝固療法の改良やセリンプロテアーゼ阻害薬の投与など薬理学的なものから回路内白血球除去フィルターや回収血洗浄など様々な報告があるが、いずれも確立されていない²⁾³⁾。好中球エラスターゼ阻害剤による模擬人工心肺の実験で好中球エラスターゼの上昇や炎症性サイトカインの増加を抑制する可能性が示されている⁵⁾⁶⁾。しかし、これまで臨床的に人工心肺開始前から Sivelestat を投与し検討した報告はない。人工心肺の開始時は脈圧の減少や肺血流の低下を伴うため肺や全身多臓器の低灌流が始まることとなる。同時に血液と回路の急激な接触により blood-foreign surface interactions も始まる。全身性炎症反応に対する薬剤は大動脈遮断解除による心筋虚血再灌流障害の対策のみならず、人工心肺開始時に十分な効果が期待されるべきである。したがって本研究では Sivelestat の人工心肺開始前からの投与が人工心肺後の全身性炎症反応を制御すると仮説を立てた。

結果として麻酔導入時からの Sivelestat 投与にもかかわらず、人工心肺後の全身性炎症反応や凝固線溶、心筋逸脱酵素の有意な抑制は得られなかった。ICU 滞在期間に最も影響する人工呼吸時間や肺機能の指標である P/F 比の変化も 2 群間の有意差が無かった。Sivelestat の効果の有無を今後検証しうる可能性として以下の 2 点が考えられた。

1. 血液採取ポイントの問題と Sivelestat の投与量。

De Backer らの報告では人工心肺開始 24 時間後までの好中球エラスターゼのピークは、血漿中では人工心肺終了直後で、肺胞内も含めた総好中球エラスターゼでは人工心肺終了 4 時間後であった²⁾。しかし、山崎らのイヌにおける実験では、人工心肺を 1 時間に限定し Sivelestat を 15mg/mg/h で持続投与した結果、人工心肺開始 5 分から終了の 1 時間後まで有意に血中好中球エラスターゼが抑制されことを報告している⁵⁾。本研究では ICU 帰室時は大動脈遮断解除後 2-4 時間であるが、人工心肺開始後 4-6 時間後であった。虚血再灌流障害の炎症性サイトカイン活性化のピークは 1-3 時間後といわれており、大動脈遮断解除に起因する虚血再灌流

障害のピークを捉えようとするならば ICU 帰室時の採血は妥当と考えられるが、人工心肺開始にともなう好中球エラスターゼ活性や炎症性サイトカインのピークを捉えるには血液採取ポイントを人工心肺中にも設定すべきであった可能性がある。また臨床的には困難であるが Sivelestat 投与量をより多くすると炎症反応の抑制効果が得られる可能性もある。

2. 待機手術の低侵襲性、重症症例での検討の必要性。

本研究の好中球エラスターゼの測定では 2 群とも上昇のピークが 400 μ g/l 前後であり、Tonz らが示した肺障害と血漿中エラスターゼの相関係数によると肺障害は起こしにくいレベルであった¹⁾。本研究においてはステロイドや各種プロテアーゼインヒビターを投与せず、コーティング回路も用いていない。そもそも待期的心臓弁膜症手術自体が人工心肺時間・大動脈遮断時間も比較的短時間で低侵襲であり好中球エラスターゼの活性が全身性炎症反応症候群 (SIRS) に至るほどではないので、Sivelestat が効果を発現しなかった可能性がある。本研究の最終的目標は侵襲の大きな重症例において人工心肺の危険性を軽減することにある。人工心肺に関連する全身性炎症反応に対する Sivelestat の効果は、術後に全身性炎症反応症候群や急性肺障害が高率に予測される侵襲の大きな症例 (緊急手術・長時間手術・循環停止症例など) を対象に今後再検討する必要があると考えている。

おわりに

麻酔導入時からの Sivelestat 投与は待期的弁膜症手術における人工心肺後の炎症反応を抑制しなかった。測定ポイントが不適切であるか、Sivelestat の投与量が不足しているか、あるいは待期的手術が低侵襲であるために効果を発揮しなかった可能性が推察された。今後は術後炎症や肺障害が高率に予測される侵襲の大きな症例において再検討する必要がある。

なお本研究は自治医科大学医学部研究奨励金によるものである。

文 献

- 1) Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK et al : Acute Lung Injury During Cardiopulmonary Bypass. Are the neutrophils responsible? Chest 108 : 1551-1556, 1995
- 2) 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 22 : 900-908, 1996
- 3) Edmunds LH Jr : Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 66 : S12-16, 1998
- 4) Kaminishi Y, Hiramatsu Y, Watanabe Y et al : Effects of Nafamostat mesilate and minimal-dose aprotinin on blood-foreign surface interactions in cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 77 : 644-650, 2004
- 5) 山崎武則, 大島英揮, 碓氷章彦ほか : 体外循環に伴う肺障害に対する顆粒球エラスターゼ阻害剤 (ONO-5046) の効果。人工臓器 27 : 87-91, 1998
- 6) Yoshimura Y, Hiramatsu Y, Sato Y et al : ONO-6818, a novel, potent neutrophil elastase inhibitor, reduces inflammatory mediators during simulated extracorporeal circulation. Ann Thorac Surg 76 : 1234-1239, 2003

Effects of neutrophil elastase inhibitor (Sivelestat sodium hydrate) on Systemic Inflammatory Response and Acute Lung Injury in Cardiopulmonary Bypass

Yuichiro Kaminishi, Kei Aizawa, Yasuhito Sakano,
Shin-ichi Oki, Tsutomu Saito, Morito Kato,
Hiroaki Konishi and Yoshio Misawa

Abstract

A serine protease, neutrophil elastase is a potent cytotoxic enzyme and plays a pivotal role in systemic inflammatory responses and acute lung injury associated with cardiopulmonary bypass. This study assesses the effects of the specific inhibition of neutrophil elastase by a potent neutrophil elastase inhibitor (Sivelestat sodium hydrate). We hypothesized that Sivelestat attenuates inflammatory, thrombotic, and fibrinolytic responses and reduces acute lung injury associated with cardiopulmonary bypass. Thirteen patients undergoing elective valvular heart surgery were divided into two groups : the Sivelestat group (n=6) ; Sivelestat was administered continuously (0.2mg/kg/h) before, during and after cardiopulmonary bypass (24 hours) ; and the control group (n=7) ; no drugs were used. As markers of systemic inflammation, thrombosis, fibrinolysis, and myocardial injury, neutrophil elastase, interleukin-8 (IL-8), thrombin-antithrombin complex (TAT), prothrombin fragment F1.2 (F1.2), D-dimer, α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC), troponin-T, creatine kinase (CK)-MB were measured at 3 points: anesthetic induction, termination of cardiopulmonary bypass, and 24 hours after starting cardiopulmonary bypass. The PaO₂/FiO₂ ratio (P/F ratio) was used to assess postoperative pulmonary function. All patients tolerated surgery without acute lung injury ; there were no significant differences between the two groups in any one of the measured parameters. The present study did not demonstrate significant reduction in systemic inflammatory response and acute lung injury associated with cardiopulmonary bypass in elective valvular heart surgery, and this lack of significant effect might come from the Sivelestat dosage or severity of the insult of the background disease or cardiopulmonary bypass.

(Key words : Sivelestat sodium hydrate, Inflammatory Response, Cardiopulmonary bypass)