

原著論文

シベレスタットナトリウム水和物による胸部大動脈緊急手術後集中治療期間の短縮効果

上西祐一郎, 田口 昌延, 相澤 啓,
 森田 英幹, 立石 篤史, 坂野 康人,
 大木 伸一, 齊藤 力, 小西 宏明,
 河田 政明, 三澤 吉雄

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超低体温循環停止を要する急性大動脈解離緊急手術後の集中治療期間を短縮するか検討した。急性大動脈解離の14症例をシベレスタット投与群と非投与群に分け、シベレスタットは麻酔導入時から人工心肺終了24時間後まで0.2mg/kg/hrで持続静注した。患者背景と術式、発症から手術までの時間、人工心肺・循環停止・手術時間、輸血量は2群間に有意差はなかった。集中治療室入室時、術翌日の血液ガス、P/F比、白血球数、CRPにおいていずれも2群間の有意差は認めなかったが、人工呼吸時間と集中治療室滞在期間はシベレスタット投与群で有意に短縮された。しかし対照における術後脳梗塞合併2症例を除外し比較すると人工呼吸時間と集中治療室滞在期間は2群間で有意差はなかった。胸部大動脈緊急手術における麻酔導入時からのシベレスタット投与は炎症抑制や肺機能改善の効果を認めず、人工呼吸時間と集中治療期間いずれも短縮し得なかった。

(キーワード: シベレスタットナトリウム水和物, 急性大動脈解離, 全身性炎症反応, 集中治療期間)

はじめに

人工心肺は血液と回路が接触することによる凝固線溶の亢進をきたし補体や好中球が活性化され全身性の炎症反応を惹起する。これらの反応の制御は多臓器不全など重篤な術後合併症予防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、人工心肺後の全身性炎症反応や肺障害に対しての改善効果が立証されつつある⁵⁾。本研究の目的は重症で侵襲の大きな開心術後の集中治療における Sivelestat の効果を検討することである。

I 対象および方法

対象は2004年12月から2006年1月までの急性

大動脈解離に対する緊急手術14例とした。無作為に交互に Sivelestat 投与群 7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 の投与は麻酔導入時から開始し、人工心肺終了24時間後まで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、大腿動脈もしくは腋窩動脈からの送血、上下大静脈脱血によって人工心肺を確立した。全身冷却し中枢温が20度以下の超低体温となった時点で循環停止とし、cold blood cardioplegiaにより心停止を得て行った。人工心肺にヘパリンコーティング回路は使用せずステロイドも投与しなかったが、アプロチニン全例に人工心肺開始時に200万単位投与した。患者背景として年齢・性別・術前虚血臓器の有無、発症から手術までの時間、手術侵襲の指標として術式・人工心肺時間・循

循環停止時間・心筋虚血時間・輸血量を記録した。検査項目は炎症反応活性化の指標として白血球数とCRP, 肺機能の指標として血液ガス PaO₂/FiO₂比(P/F 比)を測定した。採血ポイントは, 集中治療室(ICU)帰室時と人工心肺終了24時間後(24時間後)とした。人工呼吸離脱の基準はP/F 比200以上で循環動態が安定し呼吸不全がないこととし, 人工呼吸時間とICU滞在期間を記録した。2群間の比較はt検定と χ^2 乗検定をおこなってp値0.05未満を有意差ありと判定した。

II 結果

14例のうち手術死亡は無かったが, 非投与群

の2例で解離の真腔狭窄による術中低灌流によると考えられる術後脳梗塞を認めた。年齢・性別・術式・人工心肺時間・循環停止時間・心筋虚血時間・輸血量には2群間で有意差を認めなかった(表1)。CRPはICU帰室時より24時間後に有意に上昇する変化を示したが, 2群間で有意差はなかった(表2)。白血球数とPaO₂はICU帰室時と24時間後での変化に有意差はなく, いずれも2群間の有意差は認めなかった(表2)。肺機能の指標であるP/F比はシベレスタット投与群で24時間後に上昇する傾向を示したが有意ではなく, 2群間で有意差は認めなかった(表2)。人工呼吸時間は非投与群(165±144時間)に較べて投与群(36±52時間)で有意

表1 患者背景と周術期

	Sivelestat 群 (n=7)	対照 (n=7)	p value
年齢 (歳)	54±11	54±17	1.0
男性：女性	3：4	4：3	0.59
発症から手術まで (時間)	12.3±15.8	13.1±7.38	0.91
術前虚血臓器 (四肢：腎：腸管：脳：心筋)	2：0：0：0：0	1：0：0：0：0	0.51
手術時間 (分)	351±58	393±78	0.27
上行 (基部) 置換：弓部置換	6：1	7：0	0.30
人工心肺時間 (分)	211±31	208±33	0.87
循環停止時間 (分)	35±11	29±8.5	0.24
心筋虚血時間 (分)	84±20	80±21	0.69
同種血輸血：無輸血	2：5	5：2	0.11
MAP 輸血量 (単位)	2.57±4.72	4.29±3.68	0.46
FFP 輸血量 (単位)	2±3.83	1.43±3.78	0.78
PC 輸血量 (単位)	1.43±3.78	1.43±3.78	1.0
術後人工呼吸 (時間)	36±52	165±144	0.04
ICU 滞在期間 (日)	4.9±2.5	11.7±7.5	0.04
脳梗塞合併例	0	2	0.13
脳梗塞除外例で比較	n=7	n=5	
術後人工呼吸 (時間)	35.7±52.4	111±112	0.15
ICU 滞在期間 (日)	4.86±2.54	8.2±5.22	0.17

表2 結果

		ICU 帰室時	24 時間後
PaO ₂ (mmHg)	Sivelestat	152±73	119±27
	対照	126±24	115±28
	p Value	0.37	0.80
FiO ₂	Sivelestat	0.76±0.20	0.53±0.22
	対照	0.76±0.23	0.74±0.29
	p Value	1.0	0.14
白血球数 (x10 ³ /μl)	Sivelestat	11.9±5.0	12.7±3.4
	対照	11.8±4.7	13.3±3.6
	p Value	0.97	0.74
CRP (mg/dl)	Sivelestat	4.1±4.8	12.1±3.7
	対照	3.2±2.5	13.3±9.1
	p Value	0.48	0.75
PaO ₂ /FiO ₂ 比	Sivelestat	204±82	238±46
	対照	182±83	180±84
	p Value	0.63	0.13

に短縮され (p=0.04), ICU 滞在期間も非投与群 (11.7±7.5日) に比べて投与群 (4.9±2.5日) で有意に (p=0.04) 短期間であった (表1)。しかし, 術後脳梗塞2例を除外して比較すると人工呼吸時間・ICU 滞在期間ともに2群間で有意差がなかった。

III 考察

開心術では補助手段としての人工心肺そのものによる血液異物接触反応, 多臓器の血流減少, 心筋の虚血をとめない, さらに虚血再灌流は全身性炎症反応の誘因になっている。好中球の活性化は重要な機序の一つであり, 模擬人工心肺の実験では好中球エラスターゼ阻害剤が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ことが示されている¹⁻³⁾⁵⁾, Sivelestat は好中球活性化の可及的早期に開始するとより効果が得られるという仮説でわれわれは Sivelestat を人工心肺開始前 (麻酔導入時) から投与して検討した。待期的開心術における検討では人工心肺に起因する術後の凝固・線溶機能や炎症性サイトカイン, 術後肺機能, 集中治療期間いずれにおいても改善効果は得られなかったため, 低侵襲であり好中球エラスターゼ活性が低レベルなので Sivelestat が効果を発現し

なかったと論じた⁶⁾。急性大動脈解離においては偽腔の血栓形成による線溶の亢進を術前から認め, 長時間の人工心肺と循環停止による全身臓器の虚血再灌流などの点で待期的開心術よりも侵襲が大きいので Sivelestat の効果が期待できる可能性があった。しかしながら重症例を対象とした今回の検討でも, Sivelestat による炎症や肺機能に対する改善効果は得られなかった。脳梗塞の2例は覚醒遅延のために ICU 滞在期間が23日間と18日間となり14例中で最長の2例であった。急性大動脈解離の手術においては臨床経過に関わる因子が炎症反応や肺障害に限らず輸血量や発症から手術までの時間, 虚血臓器の有無, 手術手技・時間, 合併症の存在など多岐にわたり複雑であるため Sivelestat の効果は仮にあったとしても現時点での測定系では評価が困難である。症例数が少ないので多変量解析を行っていないが, 臨床的には Sivelestat 投与による人工呼吸時間や ICU 滞在期間の短縮効果は認められず, 術後合併症としての脳梗塞が人工呼吸離脱や ICU 滞在期間に影響を及ぼしている結果となった。

おわりに

胸部大動脈緊急手術における麻酔導入時から

のシベレスタット投与は炎症抑制や肺機能改善の効果を認めず、人工呼吸時間と集中治療期間いずれも短縮し得なかった。

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) 上西祐一郎, 相澤 啓, 坂野康人ほか : 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. 自治医大紀要 28巻 : 37-42, 2005

Sivelestat Sodium Hydrate does not Shorten Intensive Care Unit Stay Following Emergent Thoracic Aortic Surgery

Yuichiro Kaminishi, Masanobu Taguchi, Kei Aizawa,
Hideki Morita, Atsushi Tateishi, Yasuhito Sakano,
Shin-ichi Oki, Tsutomu Saito, Hiroaki Konishi,
Masaaki Kawada and Yoshio Misawa

Abstract

Neutrophil elastase, a serine protease, is a potent cytotoxic enzyme and plays a pivotal role in systemic inflammatory responses and acute lung injury associated with cardiopulmonary bypass. This study assessed the effects of Sivelestat sodium hydrate on shortening stays in the intensive care unit (ICU) following emergent thoracic aortic surgery. Fourteen patients with acute aortic dissection undergoing emergent thoracic aortic surgery with hypothermic circulatory arrest were divided into two groups: a Sivelestat group (n=7) that was administered Sivelestat continuously (0.2mg/kg/h) before, during and at 24 hours after cardiopulmonary bypass; and a control group (n=7) in which no such drugs were used. As markers of systemic inflammation and lung injury, C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), and blood gas assessment were measured immediately after surgery in the ICU, and at 24 hours after terminating cardiopulmonary bypass. Postoperative pulmonary function was assessed by PaO₂/FiO₂ (P/F) ratio. All patients tolerated surgery and there were no significant differences in onset time, procedures, CPB time, circulatory arrest time, and blood transfusion between the two groups. While there were no significant reductions in CRP, WBC, and P/F ratio, the duration of mechanical ventilation and ICU stay were significantly shortened in the Sivelestat group. However, exclusive of 2 patients with postoperative cerebral infarctions, there were no significant differences in the durations of mechanical ventilation and ICU stay. The present Sivelestat regimen demonstratively failed to shorten intensive care unit stay following emergent thoracic aortic surgery.

(Key words : Sivelestat sodium hydrate, Acute Aortic Dissection, Inflammatory Response, Intensive care)