

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
中 平 淳 子	主 査 教 授 勝 間 田 敬 弘 副 査 教 授 石 坂 信 和 副 査 教 授 浮 村 聡 副 査 教 授 近 藤 敬 一 郎
主論文題名  The neutrophil elastase inhibitor attenuates respiratory deterioration after replacement of the descending thoracic aorta with deep hypothermic cardiopulmonary bypass (好中球エラスターゼ阻害薬は、超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術の術後呼吸障害を軽減する)	
学 位 論 文 内 容 の 要 旨	
《背 景》  超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術において、術後呼吸障害の合併は経過に多大な影響を与え、その回避対策は重要な課題である。手術中に使用する体外循環、超低体温、分離肺換気を含む長時間の人工呼吸器管理などの要因が炎症機序を介して呼吸障害を惹起するとされている。選択的好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットは、全身性炎症反応症候群に関連する急性呼吸障害を軽減すると報告されている。今回我々は、超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術において、術中からのシベレスタットの持続投与が術後呼吸機能などの臨床成績に与える影響を前向きに検討した。  《対象と方法》  2005年から2007年に当院で施行した超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術20例を、シベレスタット投与群10例、非投与群10例に無作為に	

割り付けた。除外症例は、1 秒率 70 %未満、動脈血二酸化炭素分圧 ( $\text{PaCO}_2$ ) 45 mmHg 未満、緊急手術とした。シベレスタット投与群では、麻酔導入後から抜管 24 時間後まで、シベレスタットを 0.2 mg/kg/hr で経静脈的に持続投与した。両群とも麻酔管理はミダゾラム、プロポフォール、フェンタニル、ベクロニウムで行い、術中両側肺換気時は酸素濃度 ( $\text{F}_1\text{O}_2$ ) 40 %、一回換気量 8 ml/kg、分離肺換気中と体外循環離脱直後は  $\text{F}_1\text{O}_2$  100 %とし、以後は動脈血酸素分圧 ( $\text{PaO}_2$ ) を指標に  $\text{F}_1\text{O}_2$  を調整した。体外循環開始後、直腸温が 18°C の時点で循環停止とし、中枢側人工血管吻合を行った。術後の集中治療室 (ICU) では、一回換気量 10 ml/kg、呼吸回数 10 回/分、呼気終末陽圧 5-15 mmHg で人工呼吸管理を開始し、以後  $\text{PaO}_2$  および  $\text{PaCO}_2$  を指標にして人工呼吸器設定を適宜調整した。抜管基準は、自発呼吸で呼吸回数 25 回/分以下、 $\text{F}_1\text{O}_2$  40 %以下で  $\text{PaO}_2$  100 mmHg 以上とし、抜管翌日以降に一般病棟に帰室した。術前、ICU 入室時、抜管前、抜管 24 時間後に血液検体を回収し、白血球数、血小板数、血清クレアチニン濃度、総ビリルビン量、C 反応性蛋白、 $\text{PaO}_2$  などを測定した。その他、術後挿管時間、ICU の滞在時間などの臨床成績と、ICU で必要とした医療費を調査した。

## 《結 果》

各群 10 例の内訳は、両群ともに大動脈瘤 9 例、大動脈解離 1 例であった。2 群間に年齢、性別、術前呼吸機能、全身状態評価に有意差を認めなかった。全症例で慢性閉塞性肺疾患、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、ステロイド治療歴を認めなかった。麻酔時間、手術時間、分離肺換気時間、体外循環時間、輸血使用量、血管作動薬使用量は 2 群間に有意差を認めなかった。ICU 入室時には全症例で急性肺障害の診断基準を満たしていた。ICU 入室時の C 反応性蛋白値は、シベレスタット投与群で有意に低かった。術前と比較した術後の  $\text{PaO}_2 / \text{F}_1\text{O}_2$  比は両群とも有意に低下していたが、抜管時、抜管 24 時間後ともにシベレスタット群で高かった。術後肺炎は、シベレスタット投与群では認めなかったが、非投与群では 3 例に認め

られた。ICU で必要とした医療費は、シベレスタット投与群で有意に少なかった。

#### 《考 察》

体外循環を使用すると、肺の再灌流障害や体外循環回路の血液異物接触による炎症反応の活性化などのため呼吸障害が惹起される。分離肺換気では、片肺の長時間虚脱、虚脱肺の血流減少、換気肺の高濃度酸素換気による酸素毒性などが呼吸障害の原因になる。また本研究対象術式と同様に低体温下手術を必要とする全弓部大動脈人工血管置換術では、術中の低体温が術後呼吸障害の原因となりうることが報告されている。これらの体外循環、分離肺換気、超低体温などの術中の要因により、術後も長時間の人工呼吸管理が必要となる胸部下行大動脈人工血管置換術では、術後に呼吸障害を合併する頻度は高い。また術後に呼吸障害を合併すると、治療が長期化し、高額の医療費を必要とする。

術後呼吸障害には炎症反応が大きく関与しており、手術侵襲や人工呼吸によって肺で増加した好中球はエラスターゼを産生し、炎症反応を増幅的に悪化させる。本研究により、選択的好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットを術中から人工呼吸器離脱後まで持続投与することにより、術後呼吸障害が軽減されることが明らかになった。選択的好中球エラスターゼ阻害により炎症反応の増幅が制御されたためと考えられる。また、シベレスタット投与により ICU での医療費が削減される可能性も示された。

#### 《結 語》

超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術後に惹起される呼吸障害は、術中からのシベレスタットの持続投与によって軽減されることが示された。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙第	号	氏名	中平 淳子
論文審査担当者			主査 教授 勝間田 敬弘	
			副査 教授 石坂 信和	
			副査 教授 浮村 聡	
			副査 教授 近藤 敬一郎	
主論文題名				
<p>The neutrophil elastase inhibitor attenuates respiratory deterioration after replacement of the descending thoracic aorta with deep hypothermic cardiopulmonary bypass</p> <p>(好中球エラスターゼ阻害薬は、超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術の術後呼吸障害を軽減する)</p>				
論文審査結果の要旨				
<p>超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術における術後呼吸障害の合併は、術後経過に多大な影響を与え、その回避は重要な課題である。選択的好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットは、全身性炎症反応症候群に関連する急性呼吸障害を軽減すると報告されている。今回申請者らは、超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術において、術中からのシベレスタットの持続投与が術後呼吸機能などの臨床成績に与える影響を検討した。</p> <p>超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術20例を、シベレスタット投与群10例、非投与群10例に無作為に割り付けた。シベレスタット投与群では、麻酔導入後から抜管24時間後まで、シベレスタットを0.2 mg/kg/hrで経静脈的に持続投与した。周術期の各時点で白血球数、血小板数、血清クレアチニン濃度、総ビリルビン量、C反応性蛋白、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)などを測定した。また、術後挿管時間、集中治療室(ICU)の滞在時間などの臨床成績と、ICUで必要とした医療費を調査した。</p>				

患者背景と手術中の麻酔管理データでは 2 群間に差がなかった。ICU 入室時には全症例において急性肺障害を認めた。ICU 入室時の C 反応性蛋白値は、シベレスタット投与群で有意に低かった。術前と比較した術後の PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> 比は両群とも有意に低下していたが、抜管時、抜管 24 時間後ともにシベレスタット投与群で有意に高かった。術後肺炎は、シベレスタット投与群では認められなかったが、非投与群では 3 例に認められた。ICU で必要とした医療費は、シベレスタット投与群で有意に少なかった。

申請者らは、選択的好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットを術中から人工呼吸器離脱後まで持続投与することにより、超低体温体外循環を用いた胸部下行大動脈人工血管置換術後に惹起される呼吸障害が軽減されることを明らかにした。

以上より、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Bulletin of the Osaka Medical College 56(2): 49-57, 2010