

Title	Normothermia Has Beneficial Effects in Cardiopulmonary Bypass Attenuating Inflammatory Reactions
Author(s)	大畑, 俊裕
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40058">https://hdl.handle.net/11094/40058</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	おお はた とし ひろ 大 畑 俊 裕
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 3 0 4 8 号
学位授与年月日	平成 9 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	Normothermia Has Beneficial Effects in Cardiopulmonary Bypass Attenuating Inflammatory Reactions (炎症病態からみた常温体外循環の有用性に関する臨床的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 松田 暉  (副査) 教授 白倉 良太 教授 吉矢 生人

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

開心術においては人工心肺を用いた体外循環により、肺を始めとした主要臓器に特有な障害、いわゆる post perfusion syndrome が惹起され、臨床にまだ大きな問題となっている。その機序として、体外循環により補体や好中球等が活用化され、interleukin (IL) - 6 や IL - 8 などの炎症性サイトカインが誘導されるとともに、血管作動性物質などの炎症性 mediator を介した広義の炎症反応が関与することが報告されてきた。一方、従来より体外循環は組織酸素消費量を低下させる目的で、中等度低体温下にて行われたきたが、最近止血及び凝固機能温存から、常温体外循環の優位性が示されている。炎症反応は温度依存性を有することより、体外循環中の血液温の変化は惹起される炎症反応ひいては post perfusion syndrome に影響を与えると考えられる。そこで本研究においては、常温 (34°C) 体外循環と中等度低体温 (28°C) 体外循環による、炎症サイトカイン、好中球活性、補体及び血管作動性物質の変動を検討し、常温体外循環が低体温体外循環に比し臓器への影響がいかに変化するかを明らかにすることを目的とした。

#### 【方法及び結果】

1994年、当科にて手術を施行した冠動脈疾患症例18例を対象とした。体外循環を最低血液温34°Cにて施行した10例を常温群、28°Cにて施行した8例を低温群とした。血清中炎症性サイトカイン (IL-6, -8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )、好中球活性の指標として好中球 elastase (PMNE) を、補体活性の指標として C3a, C5a 及び血管作動性物質として bradykinin, prostaglandin (PG) E<sub>2</sub>, 6-keto prostaglandin F<sub>1</sub> $\alpha$  (6 PGF<sub>1</sub>) の変動をそれぞれ体外循環前、体外循環終了直後、12時間後、24時間後において測定した。サイトカインは ELISA 法にて、好中球 elastase は EIA 法にて、補体及び血管作動性物質は RIA 法にて測定し両群間にて比較検討した。また、臨床的因子として肺ガス交換能の指標である。

Respiratory index, 挿管による呼吸管理を要した時間、体血管抵抗指数 (SVRI) を両群間にて比較検討した。体外循環は全例、遠心 pump による非拍動流体外循環で行い、無血充填、 $\alpha$ -stat 管理とした。灌流量は常温群では 2.2-2.6 l/min/m<sup>2</sup>、低温群では 2.0-2.4 l/min/m<sup>2</sup> とした。両群間に年齢、体外循環時間、大動脈遮断時間、希釈率に有意差を認めなかった。IL-8 及び好中球 elastase 値は両群とも体外循環により上昇したが、常温では体外循環終了後12時間に低下漸減したのに比し、低温群では高値が遷延した (IL-8 ; 常温 vs 低温, 15.6 ± 3.5 vs 96.1 ± 34.3 pg/ml, P = 0.0188, PMNE ; 353 ± 105 vs 1108 ± 311 mg/l, P = 0.0250)。IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  は両群

間に差を認めなかった。C3aは体外循環により前値に比し有意に上昇し、体外循環後は低下漸減したが、両群間に有意な差は認めなかった。C5aは体外循環前後いずれの point においても有意な上昇を認めなかった。PGE<sub>2</sub>、bradykinin及び6PGF1は体外循環により前値に比し有意に上昇し、体外循環後は低下漸減した。この内PGE<sub>2</sub>値は、常温群では低温群に比し体外循環直後において有意に高値を示した(16.6±3.9vs6.0±1.9pg/ml, P=0.0417)。臨床的因子の検討では、体外循環直後のRespiratory index(0.69±0.14vs1.23±0.18, P=0.0356)及び挿管時間(8.3±1.4vs13.3±1.0hours, P=0.0133)は常温群において有意に低値を示し、体外循環による肺ガス交換能障害がより軽度であった。SVRIは、体外循環中及び直後は低温群では有意に上昇したが、常温群では前値に比し著変を認めなかった。

#### 【総括】

常温及び中等度低体温体外循環下における血清中炎症性サイトカイン、好中球活性、補体及び血管作動性物質の変動を比較検討した。

- 1). 血清IL-8及び好中球 elastase 値は、常温群では低温群に比し体外循環終了後12時間において有意に低値を示し、早期に低下したのに比し低温群では高値が遷延した。
- 2). 血清PGE<sub>2</sub>値は常温群では低温群に比し体外循環直後において有意に高値を示した。
- 3). 常温群ではRespiratory index, 挿管時間及び体血管抵抗指数は低温群に比し有意に低値を示した。
- 4). IL-6, C3a, Bradykinin, 6-keto prostaglandin F<sub>1</sub> αは体外循環により前値に比し有意に上昇を認めたが、両群間で有意な差は認められなかった。
- 5). 以上より、常温体外循環は、体外循環に起因する炎症性サイトカイン上昇及び好中球活性を早期に低下させ、術後呼吸機能障害を軽減しえることより、炎症反応及びpost perfusion syndromeを軽減する可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

開心術においては、体外循環により主要臓器にいわゆるpost perfusion syndromeが惹起されるが、これは体外循環に起因する炎症反応のためと考えられる。そこでこの炎症反応の抑制のため様々な対応が為されている。体外循環中の低体温がかかる炎症反応を遷延、増強させるという仮説に従って常温体外循環の有用性を検討した。すなわち、常温体外循環と中等度低体温体外循環における炎症性 mediator の変動を比較検討した。その結果、IL-8及び好中球 elastase は、常温群では低温群に比し体外循環後早期に低下したのに対し低温群では高値が遷延した。またRespiratory index 及び挿管時間は有意に常温群で低値を示した。常温体外循環は体外循環に起因する炎症性サイトカインの上昇及び好中球活性を早期に低下させ、術後呼吸機能障害を軽減しえたことより、炎症反応及びpost perfusion syndromeを軽減する可能性が示唆された。本研究は体外循環の炎症病態の解明及び開心術成績の向上につながる価値ある研究であり、学位に値するものである。