



体外循環下開心術中のアラキドン酸カスケードの検討 : 6-Keto-PG F1 α 及びTXB2の変動と prostaglandin E1投与の影響

司尾, 和紀

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1989-03-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1259

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001259>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



| | |
|---------|---|
| 氏名・(本籍) | 前 尾 和 紀 (兵 庫 県) |
| 学位の種類 | 医 学 博 士 |
| 学位記番号 | 医博ろ第1059号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 |
| 学位授与の日付 | 平成元年3月9日 |
| 学位論文題目 | 体外循環下開心術中のアラキドン酸カスケードの検討 —6-Keto-PGF ₁ α及びTXB ₂ の変動とProstaglandin E ₁ 投与の影響— |
| 審査委員 | 主査 教授 中 村 和 夫 教授 福 崎 恒 教授 岩 井 誠 三 |

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

本研究の目的は非生理的血液循環状態である体外循環下開心術時におけるアラキドン酸カスケードの臨床的意義を追及し、さらに一群のプロスタグランディンの中でとくに血小板凝集抑制作用、末梢血管拡張作用、利尿作用などの有利な作用を持つプロスタグランディンE₁を投与してこれのアラキドン酸代謝などに及ぼす影響とその有用性について検討した。

対 象

後天性開心術症例50例(虚血性心疾患20例、弁疾患30例)をPGE₁投与群15例、PGE₁非投与群35例の2群に分ち、各群をさらに虚血性心疾患群、弁疾患群に細分し検討した。

方 法

PGE₁は体外循環回路に50ng/ml及び体外循環中に持続的に50ng/kg/min投与し、6-Keto-PGF₁α、TXB₂、大動脈圧、末梢血管抵抗、血小板数、尿量、ACTなどを経時的に測定し比較検討した。

結 果

1. 体外循環中の血漿TXB₂は上昇したが、これは虚血性心疾患群に比し弁疾患群においてより著明であった。PGE₁投与により体外循環中のTXB₂の上昇はやや少なくなった。
2. 体外循環中の血漿6-Keto-PGF₁αは上昇したが、この上昇の程度は弁疾患群に比し虚血性心疾患群が軽度であった。PGE₁の投与により6-Keto-PGF₁αはより高値をとった。

3. $\text{TXB}_2/6\text{-Keto-PGF}_1\alpha$ 比は体外循環の開始で下降し虚血性心疾患群に比して弁疾患群がより低値をとった。 PGE_1 の投与によってこの下降はより著明となった。
4. 大動脈圧は PGE_1 非投与群に比し、投与群では体外循環の開始で著明に下降した。
5. 全末梢血管抵抗は PGE_1 非投与群に比し投与群では体外循環中終始低値をとった。
6. 体外循環中の総尿量は PGE_1 投与群、非投与群間に有意差はみられなかった。
7. 体外循環中のフロセמיד投与総量は、 PGE_1 投与群、非投与群間に有意差はみられなかった。
8. 体外循環中のクロルプロマジン投与総量は、 PGE_1 投与群に比して非投与群が有意に多くなった。
9. 血小板数変化率は体外循環中から術後3日まで両群とも下降したが、 PGE_1 非投与群に比し投与群の下降が少なかった。
10. ACTは体外循環中、 PGE_1 非投与群に比し投与群は高値に維持された。

考 察

体外循環という非生理的血液循環状態での TXA_2 の産生は血小板由来であることは判明したが、血小板数の減少の程度と TXB_2 の上昇の程度は細部において必ずしも一致して推移するものではなかった。これは、体外循環時の血小板数の減少は血小板の破壊によるだけでなく肝臓、脾臓、肺へのpoolingも加わることによると考えられた。一方、 $6\text{-Keto-PGF}_1\alpha$ は体外循環の初期に上昇し、体外循環中は経時的に漸減した。この結果は、 PGI_2 が体外循環の侵襲によって血管内皮細胞から遊離するであろうという推測に反する結果であり、恐らくこれは開心術中の低体温が一因であろうと考えられた。 $\text{TXB}_2/6\text{-Keto-PGF}_1\alpha$ 比をみたところ、体外循環の開始によってこの比は下降した。この結果は体外循環中には PGI_2 の作用がより大きく発現していることを示し、 PGI_2 の作用からみて体外循環下開心術時における合目的現象と考えられた。

疾患群別の検討では、 $\text{TXB}_2/6\text{-Keto-PGF}_1\alpha$ 比は虚血性心疾患群が体外循環の全経過を通じて弁疾患群よりも高い推移をとった。これは TXA_2 の上昇に対してホメオスタシスを保つために PGI_2 が上昇するものの、虚血性心疾患群は弁疾患群に比して高齢者が多く疾患の基礎に動脈硬化があり PGI_2 の産生が少ないことによるものと考えられた。

PGE_1 の投与により、血小板数は高く保持されて血小板凝集が抑制されたことを示した。また、 PGE_1 非投与群に比して投与群において TXB_2 の上昇が軽度であったこともこれを裏付ける結果であった。また、 $6\text{-Keto-PGF}_1\alpha$ は非投与群に比して終始高値をとったが、これは PGE_1 による血管拡張作用によると想像された。体外循環中の PGE_1 投与によって $\text{TXB}_2/6\text{-Keto-PGF}_1\alpha$ 比が非投与時に比しより下降し、大動脈圧、末梢血管抵抗値及びACTからみても PGE_1 投与は末梢循環及び凝固系により好ましい影響を与えた。今回の PGE_1 投与量はinitial dropなど血圧への影響が大きくなり過ぎたこと、そのために利尿効果を十分に得ることが出来なかったことなどから投与量には再考を要すると考えられた。

結 語

PGI₂、TXA₂の変動をそれぞれの代謝産物である6-Keto-PGF₁α、TXB₂として測定し検討した結果、両者のバランスが体外循環下開心術時には有利な生理作用を発現すべき方向に傾くことが明白となった。さらに、体外循環中にPGE₁を投与することはアラキドン酸カスケードの面からみても非生理的血液循環状態である体外循環中の末梢循環及び凝固系により好結果をもたらす事が判明した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

開心術に際しての不可欠な補助手段である体外循環は脈動の欠如、異物との接触等を伴う、非生理的循環様式であるために生体に種々の影響を与え、これが開心術の成績に少なからぬ影響を及ぼすことは容易に想像されるところであるが、本研究では、体外循環が生体の循環機能に極めて深い関係をもつアラキドン酸カスケードに及ぼす影響について調べ、その対策を検討したものである。研究対象は、本学第2外科で実施された弁疾患及び虚血性心疾患等の後天性開心術症例50例で、これを体外循環中PGE₁投与の有無によって2群に分けて検討した。研究方法としては、6-Keto-PGF₁α及びTXB₂を測定して各々から、PGI₂及びTXA₂の推移を検討したが、その結果以下の如き成績が得られた。

先ず、血漿TXB₂は、体外循環中上昇したが、特に、弁膜症例においてその傾向は顕著であり、又、PGE₁の投与によって、このTXB₂の上昇を多少抑制することが出来た。一方、6-Keto-PGF₁αも体外循環中上昇したが、これはPGE₁の投与によっても影響されず、又、その上昇程度は虚血性心疾患群の方が弁疾患群に比し、やや軽度であった。次に、TXB₂/6-Keto-PGF₁αの比を求めた所、この比は体外循環開始と共に下降し始め、PGE₁の投与によってこの下降は一層著明となった。又、体外循環中の全末梢血管抵抗の上昇はPGE₁の投与によって、抑制され又、血小板数の減少も比較的軽度にとどまる傾向が認められたことから、PGE₁の投与は、血小板、凝集抑制効果及び末梢血管拡張効果をもつことが推定され、これが体外循環中に発生し易い末梢循環不全の防止に有効であるものと考えられた。又、体外循環中に、PGE₁を投与することにより、ヘパリン量を削減することが出来、その結果ヘパリンの大量投与に伴う弊害の発生予防に有効であることが考えられた。しかしながら、本研究で用いられたPGE₁の使用量は、体外循環回路充填液中に50ng/kg/ml及び体外循環開始後は、50ng/kg/minであったが、これによれば血圧が顕著なinitial dropを示したこと、又、そのため、十分な利尿をうることが出来なかったことなど、影響が大きすぎることが判明したので、今後の投与量には再考を要することが、明らかとなった。

以上の如く、本研究は、体外循環下開心術時の6-Keto-PGF₁αとTXB₂の推移からPGI₂、TXA₂の変動を研究したものであるが、その結果、従来ほとんど明らかにされていなかった体外循環のアラキドン酸カスケードへの影響及び体外循環中のPGE₁の投与の効果について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。