

原 著

## 代謝面よりみた体外循環下開心術における ステロイド大量投与の検討

志 田 寛 森 本 雅 巳  
関 竜 幸 井 之 川 孝 一  
信州大学医学部第二外科学教室 (主任: 降旗力男教授)

### METABOLIC ASPECTS OF HIGH DOSE CORTICOSTEROIDS IN OPEN HEART SURGERY UNDER EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Hiroshi SHIDA, Masami MORIMOTO, Tatsuyuki SEKI  
and Koichi INOKAWA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine,  
Shinshu University  
(Director: Prof. R. FURIHATA)

Key words: 体外循環 (extracorporeal circulation), 開心術 (open heart surgery), ステロイド  
大量投与 (high dose corticosteroids), 代謝変動 (metabolic changes)

#### 緒 言

近年, 体外循環の病態解明にともない, その末梢循環状態がショックに類似することより, 体外循環下開心術さらに術後の低心拍出症候群および呼吸不全などにステロイドの大量投与が試みられ, 良好な成績も報告されている。すでにわれわれは, 表面冷却超低体温下開心術におけるステロイド大量投与の効果を代謝面より検討したが<sup>1)</sup>, 今回は体外循環下開心術におけるステロイド大量投与の影響を, 低体温における場合と対比しながら主として代謝面より検討し, 併せて臨床効果, および副作用などについても追求した。

#### 対象および方法

ステロイド大量使用例は50例で, このうち19例につき, 代謝変動を追求する目的で, 血液酸塩基平衡, 血液乳酸, 血液ビルビン酸, 血糖, 血清K, 血漿 NEFA, 血清総コレステロールおよび血清セルロプラスミンを測定した。したがって今回はこの19例を研究対象とした。年齢は, 9才から58才, 平均32.4才で, 疾患別に

みると, ASD 8例, ECD 1例, PS 1例, MS 2例, MSI 5例, AI 1例およびAS 1例である。体外循環の充填液は, 乳酸リンゲル, ヘパリン血およびACD血で, 全例に約17~20%の血液希釈を行い, また, 32~29°Cの軽度低体温を加味した。人工肺は全例 Disposable Sheet Oxygenatorを使用した。採血時点は, 体外循環前, 循環後15~30分(回転(1)), 30~60分(回転(2)), 体外循環中止後および術後1日である。ステロイドは, 原則として, dexamethason 1mg/kgを体外循環開始前と循環中の2回(計2mg/kg)に使用し, 症例によっては, さらに循環後1mg/kgを追加した。臨床的には血圧収縮期 90mmHgを指標とし, その効果を評価した。

#### 成 績

##### A) 代謝変動

1) 血液ガス 全例において, 適時7%重曹による血液補正を行っているが, pHは回転前7.389±0.072, 回転(1)7.324±0.061, 回転(2)7.342±0.074, 中止後7.377±0.042および術後24時間7.436

±0.044 で、回転中の pH の低下は少く、また回転中止後はほぼ前値に回復し、24時間後には全く正常値を示した。base excess (B. E.) は、前 -0.6±4.1mEq/l、回転 (1) -5.8±8.9、回転 (2) -4.3±7.1、中止後 -2.8±4.6 および術後24時間 +2.8 ±2.5 で、pH の変動と同様その低下は軽度で、回転中止後にはほぼ回転前に復している。すなわち、代謝性アシドーシスは、全経過を通じ軽度であった (図 1 および 2)。

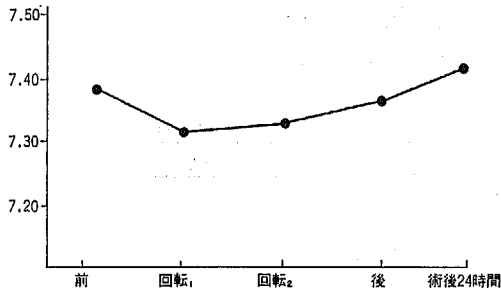


図 1 血液 pH

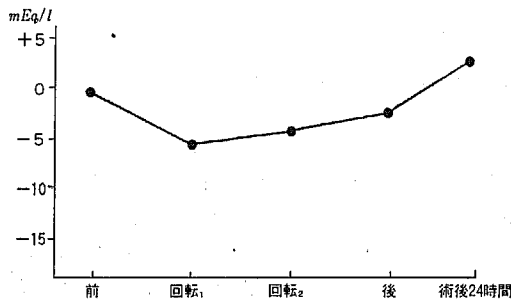


図 2 血液 base excess

2) 血糖 回転前 190±69mg/dl、回転 (1) 369±55、回転 (2) 375±67、中止後 272±101 および術後24時間 192±68 で、体外循環中は血糖値の増加が認

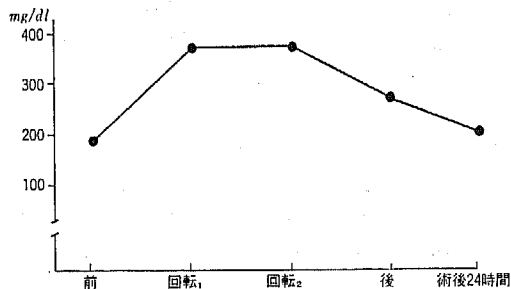


図 3 血糖

められ、回転中止とともに減少し、術後24時間でほぼ前値に復した (図 3)。

3) 血液乳酸およびピルビン酸 血液乳酸値は回転前 2.4±0.8mM、回転 (1) 4.3±1.4、回転 (2) 4.6±1.4、中止後 4.8±1.7 および術後24時間 2.1±0.8 で、体外循環中に乳酸値は約 2 倍に増加し、中止後も引つづき増加しており、術後24時間で前値に復した。ピルビン酸値は、前 0.09±0.07mM、回転 (1) 0.177±0.15、回転 (2) 0.21±0.08、中止後 0.39±0.14 および術後24時間 0.23±0.12 であって、乳酸と同様、体外循環中は、約 2 倍に増加するが、中止後も尚前値の約 4 倍に増加し、術後24時間で減少の傾向を示すが、尚前値より高値を示した (図 4、図 5)。

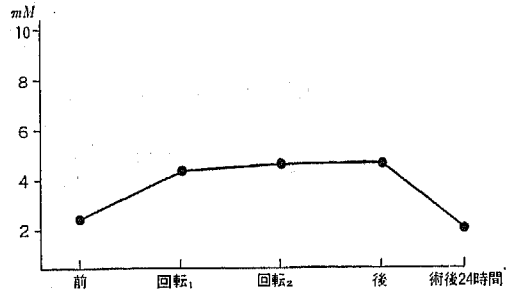


図 4 血液乳酸

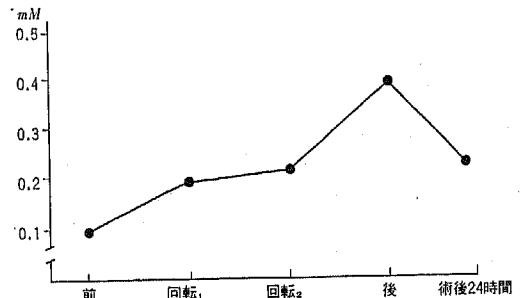


図 5 血液ピルビン酸

4) 血漿 NEFA 前 0.338±0.16mEq/l、回転 (1) 0.525±0.18、回転 (2) 0.534±0.26、中止後 0.350±0.12 および術後24時間 0.329±0.10 で、体外循環中に NEFA は増加し、体外循環中止後はほぼ前値に復する (図 6)。

5) 血清総コレステロール 前 160±42mg/dl、回転 (1) 107±30、回転 (2) 115±35、中止後 166±44 および術後24時間 145±47 で、体外循環中明らかな減少が認められ、体外循環中止後はほぼ前値に復し、後

低謝面よりみた体外循環下開心術におけるステロイド大量投与の検討

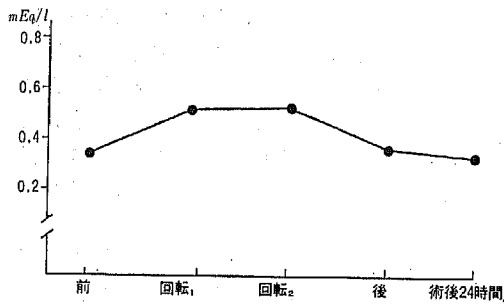


図 6 血漿 NEFA

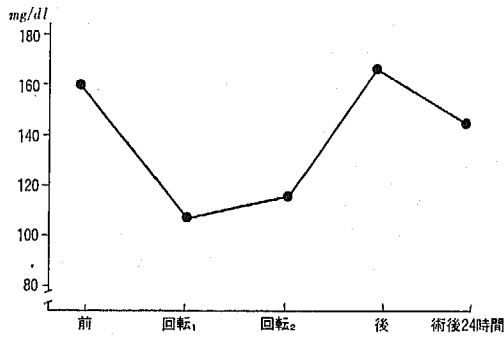


図 7 血清総コレステロール

術24時間では軽度減少を示した(図7)。

6) 血清セルロプラスミン 前  $45 \pm 14$ mg/dl, 回転(1)  $31 \pm 10$ , 回転(2)  $31 \pm 9$ , 中止後  $44 \pm 16$  および術後24時間  $40 \pm 10$  で, 血清コレステロールの場合とほぼ同様な変動パターンが認められた(図8)。

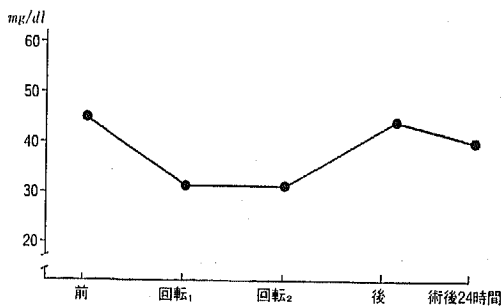


図 8 血清セルロプラスミン

7) 血清Kおよび血球K 血清Kは, 前  $4.5 \pm 0.57$ mEq/l, 回転(1)  $3.6 \pm 0.61$ , 回転(2)  $3.8 \pm 0.64$ , 中止後  $3.3 \pm 0.97$  および術後24時間  $4.7 \pm 0.63$  で, 体外循環中および中止後に血清Kの減少が認められた。一方血球Kは, 前  $108 \pm 9.2$ mEq/l, 回転(1)  $110 \pm$

7.1, 回転(2)  $107 \pm 5.3$ , 中止後  $104 \pm 13$  および術後24時間  $103 \pm 9$  で, 体外循環中および後を通じて不変であった(図9および10)。

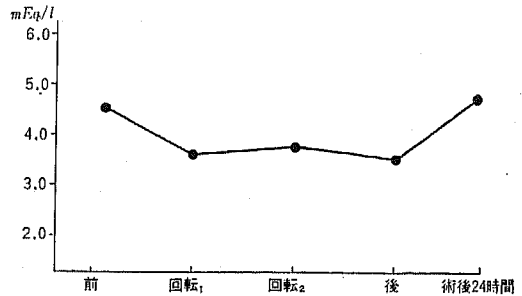


図 9 血清 K

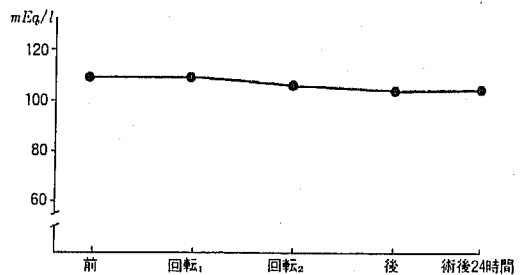


図10 血球 K

B) 臨床的観察

1) 術後低拍出症候群 代謝変動も同時に追求し得た19例について, 体外循環後の血圧 90mmHg を指標として LOS の発生頻度をみると, 19例中1例に LOS を認めた。この患者は, 57才(♀)の MSI の患者で, 体外循環中所定の流量が得られず, 手術も交連切開のみにとどめた症例である。その他の症例は循環時間 40~185 分, 平均96分であったが, 順調な血圧状態を示し, 肺合併症も認められなかった。

2) 合併症 ステロイド大量投与50例中における合併症を検討すると, 重大な合併症は2例に認められた。1例は29才男性で, AI に対し AVR を施行したが術後3週, 感染症に由来する弁置換部の縫合不全を来した。他の1例は術後 LOS を来した症例と同一症例であるが, 術後1週, 十二指腸穿孔による腹膜炎を起こした。本例では, 術後も引つづきステロイド大量投与を続けていたことが, ステロイド潰瘍を惹起したものと推測している。

## 考 察

体外循環下開心術における、術後の低心拍出症候群および呼吸不全に対し、その予防をも含めて近年ステロイドの大量投与が試みられており、本邦においてもみるべき効果が報告されている。一般に術後ショックに対するステロイド大量投与の効果に関しては、末梢血管拡張作用<sup>2)</sup>、心拍出量の増加<sup>3)</sup>、Iysozome 膜の安定化<sup>4)</sup>などがあげられている。また、大量投与量としては、報告者により異なるが hydrocortisone 20 mg/kg あるいは dexamethasone 1mg/kg が標準のようであるが、最近では hydrocortisone 150mg/kg<sup>5)</sup>あるいは dexamethasone 3mg/kg<sup>7)</sup>、6mg/kg<sup>8)</sup>の大量投与を推奨する報告もみられる。われわれは、体外循環下開心術に dexamethasone 2mg/kg を投与して、その代謝面に及ぼす影響、術後 LOS の発生頻度および合併症を検討した。

代謝面の影響を、まず血液 pH および B. E.、血糖、血液乳酸およびピルビン酸値より考察すると、一般にショック時の代謝性アシドーシスに対するステロイドの作用に関しては、古田<sup>6)</sup>は動物実験において、hydrocortisone 10mg/kg では、血液乳酸および L/P 比は不変であるが、20mg/kg では明らかな改善が認められたと報告し、一方、Replogle<sup>9)</sup>は、dexamethasone 5mg/kg 投与は、心拍出量、酸素消費量、血液酸塩基平衡および血清電解質などにおいて、対照との間に有意差を認めなかったと述べている。また、低体温下開心術における代謝性アシドーシスに対して、ステロイドの効果はそれ程期待出来ないものと報告されている<sup>1)</sup>。体外循環下開心術においては、低体温下開心術においてわれわれが報告した如く、血液 pH および B. E. の低下、血糖、血液乳酸およびピルビン酸値の増加が認められ、嫌気性解糖の促進により招来された乳酸血症に由来する代謝性アシドーシスを来すのが通常であるが、今回のステロイド大量投与例の成績よりみて、代謝性アシドーシス、高血糖、乳酸血症などに対するステロイドの効果は、殆んど認められないものと考えられる。

脂質代謝についてみると、一般に、ショック時には中性脂肪、リン脂質、総脂酸および NEFA は増加し、ステロイドは、これら脂質代謝に対し、脂質動員を亢進させ、NEFA を上昇させるとされている<sup>10)</sup>。開心術においては、低体温においても体外循環においても、血漿 NEFA は術中増加し、一方血清総コレステ

ロールは低下するものであり、また、肝機能の指標とみなされる血清セルロプラスミンも低下して、肝における脂質合成能の低下を示すものであるが、今回の成績よりみて、体外循環中は血漿 NEFA の上昇、血清総コレステロールおよび血清セルロプラスミンの低下が明らかであり、ステロイドの影響は認められなかった。

開心術後の急性腎不全は、一般に腎血管収縮と低血圧による腎灌流低下が重要な役割を演じており、したがってステロイドの末梢血管拡張作用を期待しうると考えられる。野々山<sup>11)</sup>は臨床的にも実験的にも dexamethasone 2mg/kg の投与は、体外循環後24時間の尿量を対照に比し2倍に増加させ、同時に尿中K排泄量を約4倍に増加させるとのべ一方、Replogle<sup>9)</sup>は、出血性ショックの動物実験において、dexamethasone 5mg/kg の投与は、電解質に有意の変動を認めなかったと報告している。開心術においては、低体温、体外循環ともに術中は血清Kは低下し、低体温においては、復温とともに前値に復するが、体外循環においては術後も引つづき血清Kは低下し、これは術後の利尿促進による尿中K排泄の増加とされているが、術中の血清K低下の本態に関してはKの細胞内移行が最も考えられるが、血球はわれわれの成績にみるごとく、術中、術後を通じて不変であり、未だ不明な点が多い。ところで、ステロイド大量投与の今回のわれわれの成績においても、血清Kの低下および血球Kの不変の所見が認められており、ステロイドの影響はとくに認めがたいと考えられる。

開心術後の LOS に対し、窪田<sup>12)</sup>は、心係数、一回心拍出係数、中心静脈圧および直腸末梢皮膚温度差などを指標として、ステロイド大量投与の効果を判定し、Dietzman ら<sup>12)</sup>の報告しているような心拍出量の経時的上昇はみられなかったが、生存例は全例末梢皮膚温の上昇を認め、ステロイドの末梢血管拡張作用の著明なことを報告しているが、藤倉<sup>13)</sup>は、体外循環において、動脈圧、末梢血管抵抗およびプレチスモグラムを指標として、クロルプロマジンとステロイド大量投与とを比較し、単に末梢循環改善のためのみであれば、クロルプロマジンがより有効であるとのべている。また、われわれ<sup>1)</sup>は、低体温下開心術において、血圧、脳波および脈波を指標として、ステロイド大量投与の効果を判定したが、特別な所見は得られなかった。今回のわれわれの観察においては、術後 LOS の発生頻度を主体として観察したが、ステロイド大量投

与例においては、体外循環時間、疾患の重症度などに関係なく LOS は 1 例に認められた。

ステロイド大量投与の副作用については、結論的には短期大量投与の副作用の報告は少なく、とくに重篤な副作用である消化性潰瘍あるいは消化管出血などは、ほとんど報告されていないようである。すなわち、江口<sup>14)</sup>はステロイドの短期大量投与では、消化性潰瘍や創瘍治癒障害などの副作用は、全く経験しなかったと報告し、正津<sup>7)</sup>も 1 回大量投与であるかぎり、dexamethasone 1mg/kg 66 例、3mg/kg 30 例および対照 150 例の間に副作用に関する有意差はなく心配すべき点はないとのべている。以上の報告のごとく、重篤な副作用はきわめて少ないようであるが、低体温下開心術においては、われわれ<sup>1)</sup>は 11 例中 3 例に下血を経験しており、注意すべきことを報告した。今回の体外循環下開心術においても、感染に由来すると考えられる弁置換部の縫合不全 1 例、十二指腸穿孔による急性汎発性腹膜炎 1 例計 2 例の重篤な合併症を経験しており、江口<sup>15)</sup>の強調するごとく、タンパク同化ホルモンの投与などの慎重な配慮が必要であるとともに、ステロイドの使用も術中、術後の短期間にとどめるべきであると考えられる。

### 結 論

体外循環下開心術における、ステロイド大量投与 (dexamethasone 1mg/kg × 2) は、臨床経験上良好な末梢循環状態をもたらす場合が多いが、今回はその効果を代謝変動、術後 LOS の発生頻度および副作用などの面より検討した。

1) 代謝面に及ぼす影響として、血液酸塩基平衡、血糖、血液乳酸、ピルビン酸、血漿 NEFA、血清総コレステロール、血清セルロプラスミン、血清 K および血球 K などの変動を追求したが、ステロイド大量投与に由来すると考えられる特有な変動は認められなかった。

2) 術後 LOS は、19 例中 1 例に認められた。

3) 副作用としては、術後創傷治癒遅延と感染に由来すると思われる大動脈弁置換部の縫合不全 1 例および十二指腸穿孔 1 例を経験した。

4) 本使用法においては、術後タンパク同化ホルモンの投与などの慎重な配慮が必要であるとともに、ステロイドの使用は短期間にとどめるべきと考えられる。

1) 体外循環下開心術の臨床的意義と今後の展望 (高野山 明、日胸外会誌、21: 659-673, 1973)

- 1) 志田 寛, ほか: 単純超低体温下開心術におけるステロイド大量投与の検討. 胸部外科, 27: 266-271, 1974
- 2) Lillehei, R. C., et al.: The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations. Ann. Surg., 160: 682-710, 1964
- 3) Sambhi, M. P., et al.: Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids. Circulation, 31: 523-530, 1965
- 4) Lefer, A. M., et al.: Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol., 216: 314-320, 1969
- 5) Lillehei, R. C., et al.: The modern treatment of shock based on physiologic principles. Clin. Pharm. Therap., 5: 63-101, 1964
- 6) 窪田 俊, ほか: 開心術後ショックの血行動態について—とくに Hydrocortisone 大量療法の効果について. 外科, 35: 179-184, 1973
- 7) 正津 晃, ほか: 開心術における副腎皮質ホルモン大量投与の検討. 胸部外科, 26: 340-345, 1973
- 8) 古田 剛, ほか: ショックの治療に対するハイドロコチゾンの大量療法. 日臨外, 31: 371-377, 1970
- 9) Replegle, R. L., et al.: Hemodynamic effects of dexamethasone in experimental hemorrhagic shock—Negative Results. Ann. Surg., 174: 126-130, 1971
- 10) 三枝正裕: ショッカーその基礎と臨床. p. 102, 真興交易医書, 東京, 1970
- 11) 野々山 明, ほか: 開心術と副腎皮質ステロイド療法. 日胸外会誌, 21: 659-673, 1973
- 12) Dietzman, R. H., et al.: Low output syndrome—Recognition and treatment. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 57: 138-150, 1969
- 13) 藤倉一郎, ほか: 体外循環における末梢循環の変化—Chlorpromazine および副腎皮質ホルモン大量投与の影響. 胸部外科, 23: 901-904, 1971
- 14) 江口昭治, ほか: 開心術における副腎皮質ステロイド大量投与—実験的ならびに臨床的研究, 胸部外科, 22: 262-269, 1968

- 15) 江口昭治, ほか: 開心術における術創合併症および副腎皮質ステロイド大量投与の影響. 外科, 33 : 1175-1182, 1971

(1974. 12. 17 受稿)