

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	江口 隆
論文審査担当者	主査 天野 純 副査 本田 孝行 ・ 川眞田 樹人
論文題目	Sivelestat Prevents Cytoskeletal Rearrangements in Neutrophils Resulting from Lung Re-expansion following One-Lung Ventilation during Thoracic Surgery (シベレスタットは胸部外科手術における片肺換気後の再膨張による好中球の細胞骨格変化を抑制する)
【背景】	術中片肺換気は胸部外科手術後に生じる肺障害の原因として知られる。また、好中球は肺障害の発生において重要な役割を果たしている。循環血液中の好中球は、その活性化により細胞骨格に変化が生じ、変形能が低下して微小血管の通過が困難となり、肺毛細血管に停滞すると考えられている。好中球の細胞骨格変化が胸部手術における片肺換気とどのように関わっているか明らかにはされていない。一方、好中球エラストアーゼ阻害剤であるシベレスタットが急性肺障害の治療に用いられているが、シベレスタットが好中球による肺微小循環障害を改善したという報告がある。これらから、我々は2つの仮説を立てた。第1は、術中片肺換気により好中球細胞骨格変化が生じるという仮説で、第2は、シベレスタット投与により好中球の変形能が改善するという仮説である。これらの仮説を証明するために、肺葉切除を施行する症例において前向き無作為化研究を施行した。
【方法】	2006年10月から2008年2月にかけて、原発性肺癌あるいは転移性肺腫瘍に対し、当科で肺葉切除が予定され、本試験への同意が得られた16名の症例を対象とした。症例は無作為にコントロール群(8名)とシベレスタット群(8名)に割り当て、コントロール群では生理食塩水10ml/h、シベレスタット群ではシベレスタット溶解液10ml/h(投与薬剤量0.2mg/kg/h)をそれぞれ手術開始から手術終了まで投与した。片肺換気開始直後(point 1)、再膨張直前(point 2)、および再膨張後30分(point 3)において末梢動脈血を採取した。好中球の細胞骨格変化はFアクチンの局在によって評価した。蛍光染色によりFアクチンが細胞膜直下に存在するFアクチンリム形成を有する好中球の全好中球に占める割合を測定し、これを自動血球計数器により測定した全好中球数にかけ、Fアクチンリム形成を有する好中球数を測定した。他に、酸素化を評価するためにPaO ₂ 、好中球走化因子として血漿インターロイキン8(IL-8)、活性酸素としてマロンジアルデヒド(MDA)についても測定した。PaO ₂ /FiO ₂ (P/F)比はpoint 1とpoint 3で測定し、結果はその変化率で示した。
【結果】	男女比(男性/女性)は7/9で、平均年齢は71.4歳であった。術後に重篤な合併症を発症した症例は認めなかった。コントロール群とシベレスタット群の比較において、年齢、性別、手術部位、喫煙歴、術前呼吸機能、片肺換気時間、出血量、切除肺の容量に有意差を認めなかった。 全好中球数は両群ともに、point 1と比較して、point 2で増加しpoint 3でさらに増加する傾向を認めた。両群の時系列データに有意差は認めなかった。 Fアクチンリム形成を有する好中球数においても、全好中球数と同様に、point 1と比較して、point 2で増加しpoint 3でさらに増加する傾向を認めた。シベレスタット群はコントロール群と比較してpoint 2、point 3において低値であり、両群の時系列データに有意差を認めた。 PaO ₂ の変化率はコントロール群0.81±0.07、シベレスタット群0.98±0.05であり、シベレスタット群で有意に高かった。 血漿IL-8は増加を認めず、両群間の時系列データに有意差を認めなかった。血漿MDAは、コントロール群においてpoint 1と比較してpoint 3で有意に高値であったが、両群間の時系列データに有意差を認めなかった。
【結論】	片肺換気後の再膨張は循環血液中の好中球の細胞骨格変化を生じるが、シベレスタットはこの変化を抑制し、肺葉切除を施行した症例において酸素化を改善した。好中球の細胞骨格変化は片肺換気後の肺障害を惹起し、これに対して周術期にシベレスタットを投与することで術後合併症を抑制できる可能性がある。