

## 肺高血圧を合併した先天性心疾患に対する開心術後の Modified Ultrafiltration の有用性

松 村 洋 高 森 田 紀代造 木ノ内 勝 士  
中 村 賢 香 川 洋

東京慈恵会医科大学心臓外科学講座

(受付 平成 19 年 6 月 15 日)

### EFFECT OF MODIFIED ULTRAFILTRATION AFTER OPERATIONS FOR CONGENITAL HEART DISEASE WITH PULMONARY HYPERTENSION

Yoko MATSUMURA, Kiyozo MORITA, Katsushi KINOCHI  
Ken NAKAMURA, and Hiroshi KAGAWA

*Department of Cardiac Surgery, The Jikei University School of Medicine*

**Background:** Systemic inflammatory response after a cardiopulmonary bypass is a key factor in the incidence of postoperative pulmonary hypertensive crises in children. Our study evaluated the effects of modified ultrafiltration (MUF) on the ability to remove chemical mediators, hemodynamics, and pulmonary function.

**Methods:** We studied 24 consecutive patients with a ventricular septal defect and pulmonary hypertension who underwent venovenous MUF after cardiopulmonary bypass. Chemical mediators were measured and pulmonary function was examined before and after MUF. From 1999 through 2006, 48 patients underwent arteriovenous MUF or venovenous MUF (MUF group). From 1993 through 1998, 38 patients underwent cardiac surgery without MUF (control group). Ventricular septal defect with pulmonary hypertension was diagnosed in all patients. Use of dopamine hydrochloride and the incidence of pulmonary hypertensive crisis were compared between the groups. In the MUF group, changes in the pulmonary arterial-to-aortic pressure ratio (Pap/Aop) before and after MUF were examined.

**Results:** 1) Levels of thromboxane B<sub>2</sub>, interleukin 6, and endothelin 1 were significantly lower after MUF ( $373 \pm 241$  pg/ml,  $306 \pm 231$  pg/ml, and  $1.22 \pm 1.41$  pg/ml, respectively) than before MUF ( $757 \pm 731$  pg/ml,  $380 \pm 328$  pg/ml, and  $2.16 \pm 2.79$  pg/ml, respectively). MUF produced significant improvements in the ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen, the alveolar-arterial oxygen delivery gradient, and the respiratory index. 2) Use of MUF significantly decreased the Pap/Aop and the incidence of postoperative pulmonary hypertensive crisis. Use of dopamine hydrochloride was significantly lower in MUF group.

**Conclusions:** MUF may help remove chemical mediators, especially thromboxane B<sub>2</sub> and endothelin 1, associated with increased pulmonary vascular resistance in children. The Pap/Aop decreased significantly after MUF. MUF may also help decrease the incidence of postoperative pulmonary hypertensive crisis and produce an immediate improvement in cardiopulmonary function. The results of this study suggest that MUF is beneficial for patients who have congenital heart diseases with pulmonary hypertension or impaired left ventricular function.

Key words: modified ultrafiltration, chemical mediator, pulmonary hypertension, pulmonary hypertensive crisis

## I. 緒 言

乳児新生児開心術の成績向上は著しいものがあり、手術術式、術前術後管理の改良が大きな要因であるが、体外循環の改善も成績向上の進歩を支える重要な要因である。なかでも、体外循環回路充填量の低容量化と体外循環中の血液異物炎症反応への対処方法の進化はその大きな役割を担っている。

新生児、乳幼児では人工心肺使用時の血液希釈率が高く、また、もともと血管透過性が高く浮腫を形成しやすいなどの生理的特徴のために、人工心肺による侵襲が成人に比べ重大な問題となる。

従来より、これら人工心肺中の補助手段として、体外循環の過程で発生する有害物質の除去、血行動態の安定化など体外循環の侵襲の軽減を図ることを目的に、体外循環血を半透膜フィルターを介して濾過除水する様々な方式の限外濾過法 (ultrafiltration) が開発されてきた。

Conventional ultrafiltration (CUF) は以前から多く用いられてきた。体外循環中の心筋保護液などの余剰水分を除去し、高度希釈防止目的に使用してきた。しかしながら、この方法による除水効果には限界があり、ヘマトクリットの上昇効果も限られていた<sup>1)</sup>。

Dilutional ultrafiltration (DUF) は体外循環中に積極的に置換液を投与しながら持続的に ultrafiltration を行う方法である。これは、除水のみならず、体外循環中に発生する炎症反応物質の除去にも効果があると期待されている。体外循環という血液の異物接触がある以上、炎症反応は避けられず、そこから発生する炎症性物質は常に存在し、これらを持続的に除去することは非常に重要なことと思われる。

一方これらに対して、modified ultrafiltration (MUF) は体外循環終了直後に体循環血をより効率的に濾過することで急速にヘマトクリット値を上昇させ、同時に術後浮腫の軽減を目的とする方式として Elliott らが開発した方法である<sup>2)-4)</sup>。

CUF, DUF, MUF における除水効果は、DUF および MUF の効率が良いと言われている<sup>1)2)</sup>。一方、DUF と MUF の chemical mediator 除去という役割に関しては本質的な差異はないと思われるが、体外循環中に発生する炎症性物質を持続的に除去し続けるのが DUF で、体外循環終了後に一括して除去するのが MUF である。

MUF の機序としては現在までの報告では、MUF を施行すると術後の呼吸機能に好影響を与えること<sup>3)</sup>、術後の左心機能を改善すること<sup>4)-6)</sup>などが報告されており、その機序として急速な血液の濃縮の他にサイトカイン等の各種 chemical mediator の除去による効果が示唆されている<sup>5)7)</sup>。

しかしながら、肺高血圧を合併した先天性心疾患の急性期呼吸循環機能や術後 PH crisis への有効性やその機序についての詳細な検討はなされていない。

小児開心術症例では、体外循環後に種々の chemical mediator に起因する全身性炎症性反応が惹起され<sup>8)9)</sup>、術後肺高血圧発作の一要因となり、肺高血圧合併症例では術直後の予後を大きく左右するため、MUF による chemical mediator 除去、人工心肺に起因する全身性炎症性反応軽減効果の意義は大きいと考えられる。我々は現在まで、術後肺高血圧発作を回避すべく、呼吸器管理、薬物療法など様々な術後管理を試みてきたが、肺高血圧発作を予測することは非常に困難で、ひとたび肺高血圧発作を引き起こすと、周術期管理が長期にわたり難渋し、予後を大きく左右する。そこで、MUF が肺高血圧合併症例においても、過去の様々な報告の様に、術後急性期の呼吸機能、左心機能を改善し、周術期管理において有用であるのか、また、その機序について明確にするために、modified ultrafiltration の chemical mediator の除去効果、肺高血圧症例に対する血行動態的、臨床的有效性を検討した。

## II. 対象と方法

1) modified ultrafiltration の chemical mediator および術後早期血行動態、肺機能に及ぼす効果の検討：2004 年 9 月から 2006 年 9 月に施行した小児開心術症例の内、体外循環後に veno-venous 方式による MUF を施行した肺高血圧を合併した心室中隔欠損症連続 24 例を対象とした。手術時年齢は 2 ヶ月-1 歳 9 ヶ月 (平均  $5.0 \pm 3.9$  ヶ月)、手術時体重は 3.5-10.4 kg (平均  $5.4 \pm 1.6$  kg) であった (Table 1)。

MUF 回路は人工心肺回路とは別系統であり、心筋保護液供給システムを利用した。MUF の方法は、体外循環終了後に硫酸プロタミンを投与後、送・脱血カニューレを抜去し、右房にダブルアクシャル型カテーテル (Argyle, 11Fr) を留置し、右房より脱血、Aquastream AS04 (JMS 社製、有効膜面積  $0.4 \text{ m}^2$ 、充填量 29 mL、材質ポリエーテルスルホン、最大使用圧力 500 mmHg) を用いて ultrafiltration を行い、右房に返血する方式で、メラ心筋保護液供給システム HCP-5000 (MERA 泉工医科工業 (株)) を用いて、流量を  $10 \text{ ml/kg/minute}$  に維持し、30 分間の veno-venous MUF を施行した。置換液はサブラット BD (扶桑薬品工業 (株)) を使用した (Fig. 1)。

麻酔導入時、MUF 施行前後に動脈ラインより検体を採取し、各種 chemical mediator (エンドセ

リン-1 (ET-1)、トロンボキサン  $B_2$  (TXB<sub>2</sub>)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-8 (IL-8)) を測定し、除去効果を検討した。測定方法は ELISA 法 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: 酵素免疫測定法) を用いた。また、MUF 前後の血行動態の変化として肺動脈圧/大動脈圧比の推移を検討し、術後の肺高血圧発作の発生頻度を検討した。さらに、MUF 前後での呼吸機能 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{A-aDO}_2$ , Respiratory index (RI)) の変化を検討した。

2) modified ultrafiltration の術後肺高血圧発作に対する臨床的有効性の検討：1993 年以降現在までに根治手術を施行した肺高血圧を合併した心室中隔欠損症 86 例を対象に、体外循環後に MUF (arterio-venous 方式または veno-venous 方式) を施行した 48 例を MUF 群 (F 群)、MUF を施行しなかった 38 例を control 群 (C 群) とした。なお MUF は 1999 年以降、肺高血圧を合併し

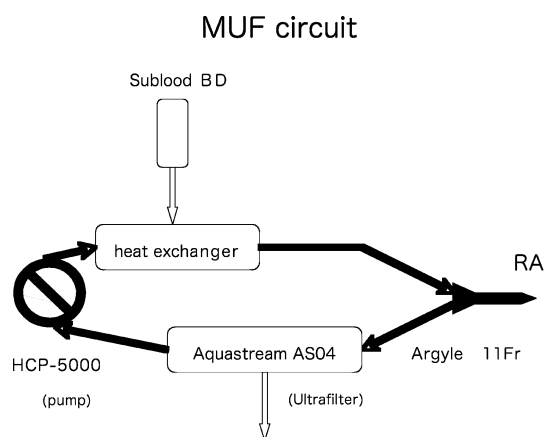


Fig. 1. MUF circuit.

MUF=modified ultrafiltration; RA=right atrium.

A veno-venous MUF method was used in all of the patients. In this method, the patients' right atrium venous blood was drawn into the MUF circuit through the tip of a 11Fr double-lumen catheter inserted into a right atrium and ultrafiltrated using Aquastream AS04 (JMS, Tokyo, Japan). After ultrafiltration, the filtration circuit blood was returned to the patients through same catheter. MUF was performed for 30 minutes. An ultrafiltration rate of  $10 \text{ ml/kg per min}$  was controlled by HCP-5000 (MERA, Tokyo, Japan). This MUF circuit was separated from cardiopulmonary bypass circuit.

Table 1. Patient characteristics

N (female/male)	24 (6/18)
Down	7
Age (month)	2~21 ( $5.0 \pm 3.9$ )
Weight (kg)	3.5~10.4 ( $5.4 \pm 1.6$ )
Qp/Qs	0.99~2.79 ( $2.28 \pm 0.59$ )
PVR (wood · u)	0.96~7.33 ( $4.17 \pm 1.59$ )
PAP/Aop	0.30~1.00 ( $0.73 \pm 0.19$ )

Qp/Qs=pulmonary-to-systemic flow ratio; PVR=pulmonary vascular resistance; PAP/Aop=pulmonary arterial-to-aortic pressure ratio; SD=standard deviation.

We studied 24 consecutive patients with a ventricular septal defect and pulmonary hypertension. 7 patients suffered from Down syndrome. All patients underwent a biventricular repair using cardiopulmonary bypass. Their ages ranged from 2 to 21 months ( $5.0 \pm 3.9$  months, mean  $\pm$  SD).

Table 2. Patient characteristics

	F group	C group	<i>p</i> value
N (female/male)	48 (22/26)	38 (17/21)	0.9192
Down	16	4	0.0129
Age (month)	1~21 (5.1±4.0)	2~16 (6.3±3.8)	0.1616
Weight (kg)	3.2~10.4 (5.2±1.4)	2.4~12.0 (5.8±2.3)	0.1393
Qp/Qs	0.99~4.80 (2.53±1.09)	1.20~4.20 (2.20±0.67)	0.1055
PVR (wood · u)	0.96~11.3 (4.33±2.58)	1.40~9.70 (4.35±2.43)	0.9709
PAP/Aop	0.30~1.00 (0.78±0.16)	0.47~1.00 (0.79±0.16)	0.9709

F group=MUF group; C group=control group (no MUF); MUF=modified ultrafiltration; Qp/Qs=pulmonary-to-systemic flow ratio; PVR=pulmonary vascular resistance; PAP/Aop=pulmonary arterial-to-aortic pressure ratio; SD=standard deviation.

We studied 86 patients with a ventricular septal defect and pulmonary hypertension, 48 patients in MUF group and 38 in control group. All patients underwent a biventricular repair using cardiopulmonary bypass. Data are expressed as mean±SD. There was not different significantly between F group and C group without morbidity of Down syndrome.

た心室中隔欠損症の当施設における標準手技としたため、その臨床的有用性はMUF導入以前の1993~1998年における歴史的対照群とのretrospective non-randomized studyとして評価した。手術時年齢はF群1ヵ月-1歳9ヵ月(平均5.1±4.0ヵ月)、C群2ヵ月-1歳4ヵ月(平均6.3±3.8ヵ月)、手術時体重はF群3.2-10.4 kg(平均5.2±1.4 kg)、C群2.4-12.0 kg(平均5.8±2.3 kg)であった(Table 2)。

症例はすべてアムリノン導入後のケースで、2群間における周術期管理方法の相違点はMUFの施行の有無のみであり、また、手術は全例、体外循環確立後、軽度低体温下に心停止として、欠損孔閉鎖術を施行した。なお、2群間において、体外循環時間、心停止時間に有意差は認めなかった。

この2群間において、術後の肺高血圧発作の発生頻度および術後の塩酸ドパミン(DOA)の投与量を、比較検討した。また、MUF前後の血行動態的变化として、F群における肺動脈圧/大動脈圧比の推移を検討した。なお、肺高血圧発作の診断基準は、急激な酸素飽和度低下、血圧低下、中心静脈圧上昇、および心エコーにおける心室中隔平坦化の所見をすべて満たす時とした。

本症例はすべて、東京慈恵会医科大学附属病院心臓外科にて心内修復術を施行しており、肺動脈圧/大動脈圧比が0.30以上を肺高血圧合併症例とした。また、本研究にあたり、手術前に家族にインフォームドコンセントを得た。

結果は平均値±標準偏差で表し、統計学的処理は検討1)ではanalysis of variance (ANOVA)、検討2)ではStudent's *t* 検定、paired *t* 検定および $\chi^2$  検定を用い、 $P<0.05$ をもって有意とした。

### III. 結 果

#### 1. MUFの機序

##### 1) chemical mediatorの除去効果

TXB<sub>2</sub>(pg/ml)は麻酔導入時268±494であったが体外循環終了後MUF施行前は757±731と有意に上昇していたが、MUF終了時は373±241と有意に低下した(Fig. 2a)。IL-6およびIL-8(pg/ml)は麻酔導入時14.2±17.7、11.2±7.3であったがMUF施行前380±328、51.4±35.71と各々有意に上昇していた。MUF終了時は306±231、42.9±25.0であり、IL-6は有意に低下したが、IL-8に関しては有意差は認めなかったが低下傾向が見られた(Fig. 2b, c)。ET-1(pg/ml)はMUF施行前2.16±2.79がMUF終了時1.22±1.41であり、有意に低下した(Fig. 2d)。

##### 2) 血行動態的变化

人工心肺離脱後MUF施行前の肺動脈圧/大動脈圧比は0.49±0.17であったが、MUF終了時は0.38±0.13と有意に低下しており( $p=0.000020$ )、術後の肺高血圧発作は全例回避することができた。

##### 3) 呼吸機能の変化

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(mmHg)、A-aDO<sub>2</sub>(mmHg)、RIは

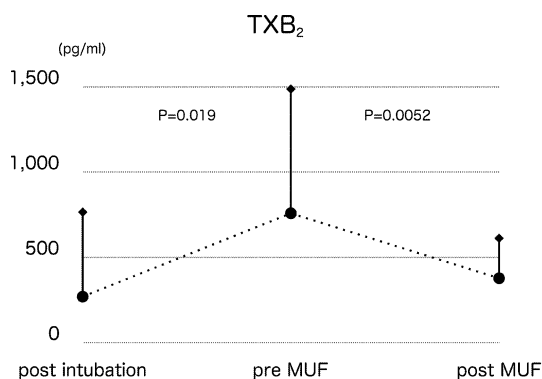


Fig. 2a. The time course of the plasma TXB<sub>2</sub> level.

TXB<sub>2</sub>=thromboxane B<sub>2</sub>; MUF=modified ultrafiltration; CPB=cardiopulmonary bypass.

The error bars are the standard deviation (SD). Data are expressed as mean±SD. A *p* value less than 0.05 was considered significant. TXB<sub>2</sub> level increased significantly during CPB (*p*=0.019) and decreased significantly from 757±731 pg/ml before MUF to 373±241 pg/ml after MUF (*p*=0.0052).

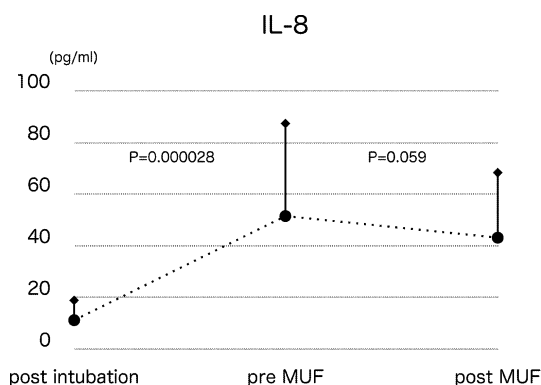


Fig. 2c. The time course of the plasma IL-8 level.

IL-8=interleukin-8; MUF=modified ultrafiltration; CPB=cardiopulmonary bypass.

The error bars are the standard deviation (SD). Data are expressed as mean±SD. A *p* value less than 0.05 was considered significant. IL-8 level increased significantly during CPB (*p*=0.000028). Despite IL-8 level did not differ significantly between 51.4±35.7 pg/ml before MUF and 42.9±25.0 pg/ml after MUF (*p*=0.059).

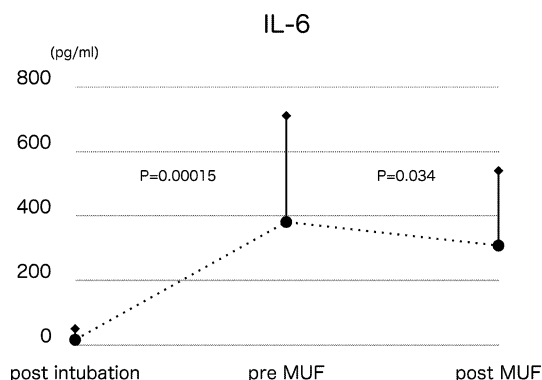


Fig. 2b. The time course of the plasma IL-6 level.

IL-6=interleukin-6; MUF=modified ultrafiltration; CPB=cardiopulmonary bypass.

The error bars are the standard deviation (SD). Data are expressed as mean±SD. A *p* value less than 0.05 was considered significant. IL-6 level increased significantly during CPB (*p*=0.00015) and decreased significantly from 380±328 pg/ml before MUF to 306±231 pg/ml after MUF (*p*=0.034).

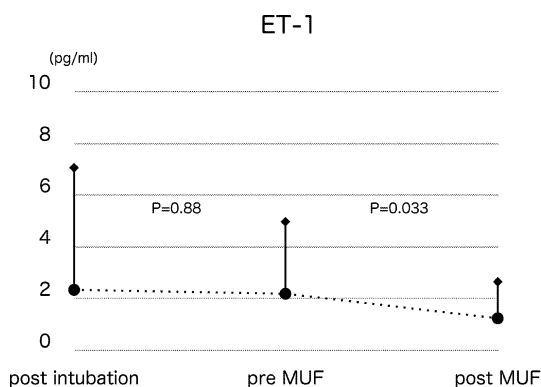


Fig. 2d. The time course of the plasma ET-1 level.

ET-1=endothelin-1; MUF=modified ultrafiltration.

The error bars are the standard deviation (SD). Data are expressed as mean±SD. A *p* value less than 0.05 was considered significant. ET-1 level decreased significantly from 2.16±2.79 pg/ml before MUF to 1.22±1.41 pg/ml after MUF (*p*=0.033).

麻酔導入時各々 400±90.3, 102±46.8, 0.77±0.75 であったが体外循環終了後 MUF 施行前 272±152, 377±166, 3.44±4.34 と有意に悪化した, MUF 終了時は 344±133, 293±163, 1.72±2.59 と

各々有意に改善した (Fig. 3a, b, c).

## 2. 臨床的有効性

F 群において, 人工心肺離脱後 MUF 施行前の肺動脈圧/大動脈圧比は 0.52±0.17 であったが,

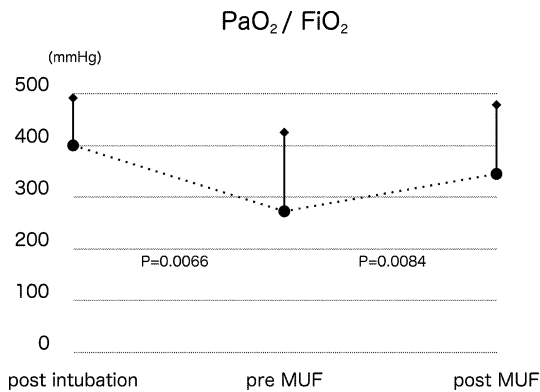


Fig. 3a. Changes in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

FiO<sub>2</sub>=fraction of inspired oxygen; MUF=modified ultrafiltration; CPB=cardiopulmonary bypass.

The error bars are the standard deviation (SD). Data are expressed as mean±SD. A *p* value less than 0.05 was considered significant. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> decreased significantly during CPB (*p*=0.0066) and increased significantly from 272±152 mmHg before MUF to 344±133 mmHg after MUF (*p*=0.0084).

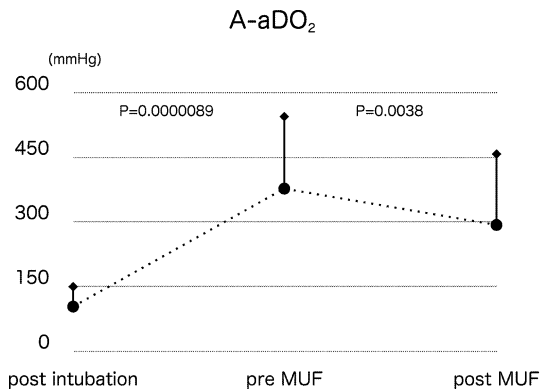


Fig. 3b. Changes in A-aDO<sub>2</sub>.

A-aDO<sub>2</sub>=alveolar-arterial oxygen gradient; FiO<sub>2</sub>=fraction of inspired oxygen; MUF=modified ultrafiltration; CPB=cardiopulmonary bypass.

The error bars are the standard deviation (SD). Data are expressed as mean±SD. A *p* value less than 0.05 was considered significant. A-aDO<sub>2</sub> was calculated as:

$$A-aDO_2 = 713 - PaCO_2 - PaO_2 \text{ (FiO}_2=1.0\text{)}$$

$$A-aDO_2 = FiO_2 \times 713 - PaCO_2 / 0.8 - PaO_2 \text{ (FiO}_2 < 1.0\text{)}$$

A-aDO<sub>2</sub> increased significantly during CPB (*p*=0.0000089) and decreased significantly from 377±166 mmHg before MUF to 293±163 mmHg after MUF (*p*=0.0038).

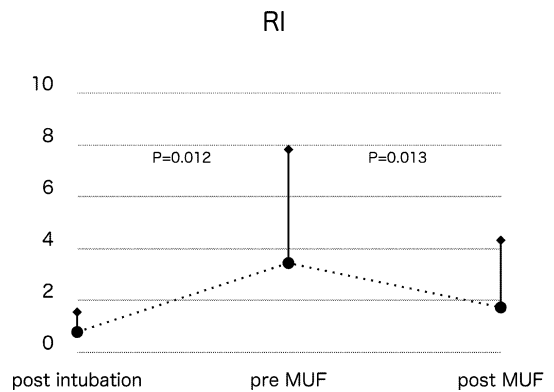


Fig. 3c. Changes in RI.

RI=respiratory index; A-aDO<sub>2</sub>=alveolar-arterial oxygen gradient; MUF=modified ultrafiltration; CPB=cardiopulmonary bypass.

The error bars are the standard deviation (SD). Data are expressed as mean±SD. A *p* value less than 0.05 was considered significant. RI was calculated as:

$$RI = A-aDO_2 / PaO_2$$

RI increased significantly during CPB (*p*=0.012) and decreased significantly from 4.34±0.12 before MUF to 1.72±0.13 after MUF (*p*=0.013).

MUF 終了時は 0.35±0.11 と有意に低下しており (Fig. 4), 体外循環後の肺動脈圧が高い症例ほどその効果は顕著であった。

術後の肺高血圧発作発生頻度に関しては, F 群では 1 例のみであり, C 群よりも明らかに低く, 肺高血圧発作回避率は F 群が 97.9% であったのに対し, C 群では 68.4% に留まった (Fig. 5)。

術後の DOA 投与量 ( $\gamma = \mu\text{g/kg/minute}$ ) においても F 群は 4.00±2.25 ( $\gamma$ ) であったのに対し, C 群は 6.82±3.00 ( $\gamma$ ) であり, MUF 施行群が明らかに少なかった (Fig. 6)。

#### IV. 考 察

MUF 方式には arterio-venous MUF (AVMUF) と veno-venous MUF (VVMUF) がある。AVMUF は体外循環終了後, 上行大動脈に留置された送血カニューレから動脈血を脱血し, ultrafiltration したのちに右房に返血する方法である。一方, VVMUF は体外循環終了後に脱血カニューレを抜去し, 右房に double lumen catheter を挿入し, 右房から脱血し, ultrafiltration したの

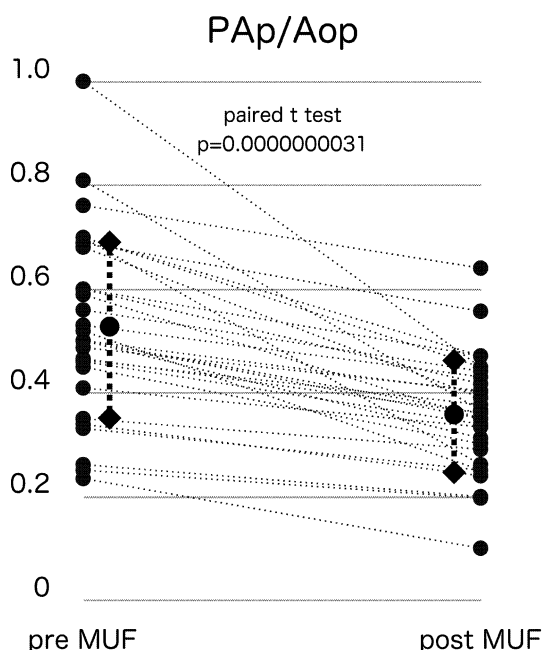


Fig. 4. Changes in PAp/Aop.

PAp/Aop=pulmonary arterial-to-aortic pressure ratio; MUF=modified ultrafiltration; SD=standard deviation.

Data are expressed as mean $\pm$ SD. Paired *t* test was used to compare values at different time periods. A *p* value less than 0.05 was considered significant. In MUF group, PAp/Aop decreased significantly from  $0.52\pm0.17$  before MUF to  $0.35\pm0.11$  after MUF ( $p=0.0000000031$ ).

ちに double lumen catheter を介して右房に返血する方法である。AVMUF はあらかじめ回路内に filter を置くことで、MUF 開始時に新たな回路を付け加える必要がない。一方、VVMUF では double lumen catheter を右房内に挿入する操作が加わるが、上行大動脈のサイズに影響されることもなく、また、arterio-venous shunt を免れることから、血液の酸素飽和度を維持することが簡単であり、filling pressure の維持も容易であるという利点を持つ。すなわち、体外循環離脱後の心機能の不安定な時期に AVMUF を施行すると左右シャントが生じ、血行動態の維持に不利であるが、VVMUF においては、より生理的な血行動態の維持が期待できる。さらに、MUF 施行中に止血操作が可能であり、手術時間の短縮にも有利であると思われる。

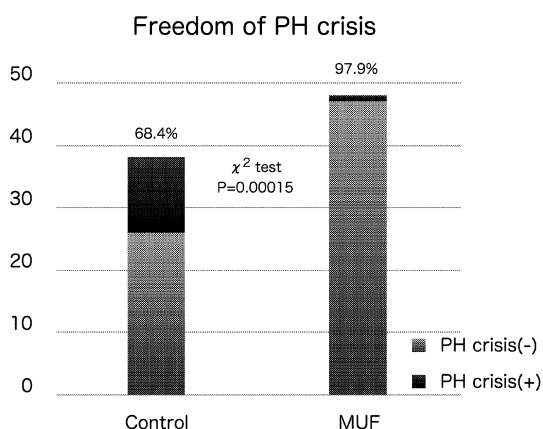


Fig. 5. Freedom of PH crisis.

PH=pulmonary hypertension; MUF=modified ultrafiltration.

$\chi^2$  test was used to compare values between control group and MUF group. A *p* value less than 0.05 was considered significant. Freedom of PH crisis in control group without undergoing MUF was 68.4%, lower significantly than 97.9% in MUF group ( $p=0.00015$ ). Use of MUF significantly decreased the incidence of postoperative pulmonary hypertensive crisis.

MUF の主な合併症として、air の混入、患者の体温低下が報告されている<sup>10)11)</sup>が、VVMUF では大動脈送血管から air を引く可能性は無く、我々は回路内に heat exchanger を介在させることで体温の低下を予防している。また、貯血槽を再度介することで、よりサイトカインが惹起される可能性もあるため、MUF 回路は人工心肺回路とは別系統とし、貯血槽を介することなく右房に返血する方式をとっている。ところで、chemical mediator の除去という点に関しては DUF と MUF に本質的な差異はないと思われるが、Ultrafiltration で chemical mediator の除去を行っている回路そのものからも炎症性物質が発生しており、これを最終的に肺循環の手前の右房に返血する点で MUF の方が優れると思われる。たとえば、ブラディキニンなどのような炎症性物質を肺循環に送っても、肺で不活化され、全身への影響は少なく、したがって MUF の返血は動脈であってはならない理由がここにあると思われる。我々の施設では、当初は AVMUF を採用しており、1 例のみ、血行動態の維持が困難で MUF を断念した経歴がある。現在では、上記にあげた理由のため、

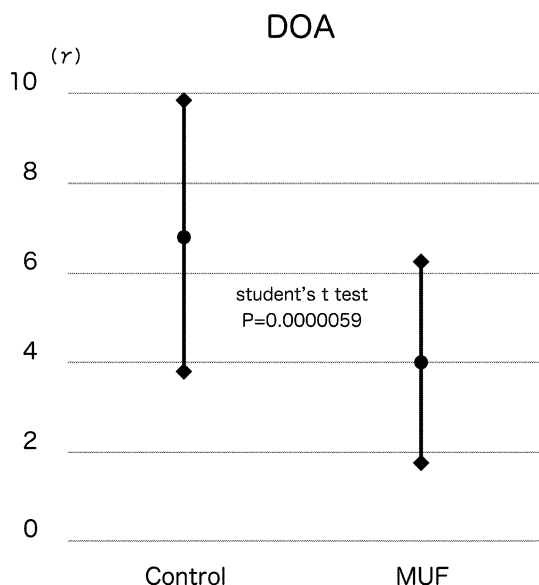


Fig. 6. Use of DOA.

DOA=dopamine hydrochloride;  $\gamma = \mu\text{g/kg/minute}$ ; MUF=modified ultrafiltration; SD=standard deviation.

Data are expressed as mean  $\pm$  SD. Student's *t* test was used to compare values between control group and MUF group. A *p* value less than 0.05 was considered significant. Use of DOA in MUF group was  $4.00 \pm 2.25$ , lower significantly than  $6.82 \pm 3.00$   $\gamma$  in control group ( $p=0.0000059$ ).

VVMUFを採用している。

トロンボキサン B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) は主として血小板でアラキドン酸から生合成されるトロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) の代謝産物である。TXA<sub>2</sub> は生体内では半減期が約 30 秒と非常に短いため、血中ではその安定代謝物である TXB<sub>2</sub> を測定し、TXA<sub>2</sub> の血中濃度の推移を推測している。TXA<sub>2</sub> の主な作用は血管収縮、気管支収縮、血小板凝集であり<sup>12)</sup>、TXA<sub>2</sub> の血中濃度は肺動脈圧と相関すると言われている<sup>13)</sup>。また、血管内皮細胞から生産される ET-1 も、強力な血管平滑筋収縮作用を有し、肺高血圧と関連し<sup>14)</sup>、ET-1 の血中濃度は肺血管抵抗と相関すると言われている<sup>15)</sup>。Friedman らは、体外循環、手術の侵襲により TXB<sub>2</sub> および ET-1 の血中濃度は上昇し、これらは術後の肺高血圧、心機能障害、呼吸機能障害と相関すると報告している<sup>16)</sup>。また、Bando らは、DUF および MUF の使用で、ET-1 の血中濃度を減少させ、体外循環後の

肺高血圧を改善し、術後の肺高血圧発作を有意に回避できたと報告している<sup>17)</sup>。我々の今回の検討においても、同様の結果が得られた。TXB<sub>2</sub> および ET-1 は MUF 施行により有効に除去された。とくに、肺血管抵抗を規定する最重要因子の 1 つである TXB<sub>2</sub> を効果的に除去することが可能で、このため、肺動脈圧/大動脈圧比を有意に低下させ、さらに、術後、肺高血圧発作発生頻度を有意に低下することができた。これらの結果より、MUF は肺高血圧を合併する先天性心疾患のみならず、肺循環が術後の予後を大きく左右する Fontan 手術などにおいても有効である可能性が示唆された。

サイトカインの血中濃度の上昇は、体外循環後の全身性炎症性反応症候群の危険因子であると言われている<sup>18)</sup>。全身性炎症性サイトカインである IL-6、IL-8 は体外循環および手術の侵襲で上昇したが、IL-6 に関しては有効に除去することができ、有意に血中濃度を低下させた。また、IL-8 においては MUF により血中濃度のさらなる上昇を回避することができた。このため、MUF は全身性炎症性反応の予防にも効果があり、しいては、多臓器の機能障害の予防に効果がある可能性が示唆された。

MUF 施行により PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、A-aDO<sub>2</sub>、RI が改善し、呼吸機能の改善が認められるとの報告がある<sup>19)20)</sup>。我々の検討においても PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、A-aDO<sub>2</sub>、RI に関しては、体外循環および手術の影響で一度は悪化するものの、MUF により有意に改善しており、MUF 施行により、短時間で呼吸機能の改善が得られた。これらは、先に検討した各種 chemical mediator の除去や今回は検討していない除水による肺組織の浮腫の改善が短時間で呼吸機能を改善させる 1 つの要因ではないかと思われた。今回の我々の検討では、術後の人工呼吸器使用期間、集中治療室滞在期間に関しての検討は出来ていないが、術後の人工呼吸器使用期間、集中治療室滞在期間が短縮されるとの報告もある<sup>3)</sup>。しかし、MUF の効果が長時間持続されないとの報告もあり<sup>20)</sup>、これらは、今後の課題とし、さらなる検討が必要であると思われた。

Chaturvedi らは、MUF の使用により血液が濃縮され、左室機能が改善すると報告している<sup>21)</sup>。ま



た, Davies らは, MUF を施行することで, 左室機能が改善し, さらに, 収縮期血圧が上昇し, 強心剤の投与量が減少すると報告している<sup>6)</sup>. 我々の検討も同様で, MUF 施行群は control 群よりも有意に DOA 投与量が少なく, この結果より, MUF は心機能の改善にも効果が期待できると思われた.

今回使用した Aquastream AS04 の緻密層のポア半径は 50Å で, 分画分子量 68 KDa であるため, 今回測定した ET-1 (分子量 2.4 KDa), TXB<sub>2</sub> (分子量 370 Da), IL-6 (分子量 26 KDa), IL-8 (分子量 8 KDa) 程度の分子量であれば, 十分除去可能と考えられるが, 血球がフィルター表面に接触することで, 逆に炎症が惹起されてしまう可能性も危惧される. また, フィルター通過血流が限られていることから膜の状態が安定する前に終了してしまい, データにばらつきがでる可能性は否定できない. 今後は検討項目, 検討方法においてさらなる考慮が必要であり, また, 体外循環回路を含め, MUF 回路のさらなる改良が望まれる.

## V. 結 語

小児開心術症例において MUF は chemical mediator の除去に有用である可能性が示唆された. 特に, 肺血管抵抗を規定する最重要因子の 1 つである TXB<sub>2</sub>, ET-1 の除去に有用で, 肺動脈圧/大動脈圧比を有意に低下させ, 肺高血圧発作回避に有用であることが示唆された.

呼吸機能の改善および心機能の改善にも影響を及ぼす可能性があり, 低心機能や肺高血圧症を合併する小児開心術症例に有効であると思われる.

本稿を終えるにあたり御指導, 御校閲を賜りました東京慈恵会医科大学心臓外科学講座 橋本和弘教授に謹んで謝意を表すとともに, 本研究の検査測定に御協力くださった DNA 医学研究所分子細胞生物学研究部小幡徹准教授に謹んで謝意を表します.

## 文 献

- 1) 坂東 興, 八木原俊克. Critical Care における血液浄化法の新しい展開. 小児および成人心臓外科手術における Modified Ultrafiltration の有用性. ICU と CCU 2003; 27: 1057-61.
- 2) Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. Perfusion 1991; 6: 41-50.
- 3) Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A prospective randomized study of modified technique of ultrafiltration during pediatric open heart surgery. Circulation 1991; 84: 422-31.
- 4) Elliott MJ. Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. Ann Thorac Surg 1993; 56: 1518-22.
- 5) Daggett CW, Lodge AJ, Scarborough JE, Chai PJ, Jagers J, Ungerleider RM. Modified ultrafiltration versus conventional ultrafiltration: a randomized prospective study in neonatal piglets. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 336-41.
- 6) Davies MJ, Nguyen K, Gaynor JW, Elliott MJ. Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 361-9.
- 7) 尾上雅彦, 麻柄達夫, 山本芳央. Modified ultrafiltration の成人開心術への応用: サイトカイン除去効果について. 日胸外会誌 1997; 45: 1370.
- 8) Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, et al. High volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Anesthesiology 1996; 85: 965-76.
- 9) Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 545-53.
- 10) Darling E, Nanry K, Shearer I, Kaemmer D, Lawson S. Techniques of paediatric modified ultrafiltration. 1996 survey results. Perfusion 1998; 13: 93-103.
- 11) 尾上雅彦, 北山仁士, 松本光史, 奥 秀喬, 佐賀俊彦. 小児心臓手術における modified ultrafiltration のピットフォール. 胸部外科 2002; 55: 556-60.
- 12) 水戸康順. トロンボキサン B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>). 日臨 1995; 53: 716-20.
- 13) Pinheiro JM, Pitt BR, Gillis CN. Roles of platelet-activating factor and thromboxane in B streptococcus-induced pulmonary hyperten-

- sion in piglets. *Pediatr Res* 1989 ; 26 : 420-4.
- 14) Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Matsumura M, Ueda T, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects: evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation* 1991 ; 84 : 2280-5.
  - 15) Hiramatsu T, Imai Y, Kurosawa H, Takanaishi Y, Aoki M, Shin'oka T, et al. Effects of dilutional and modified ultrafiltration in plasma endothelin-1 and pulmonary vascular resistance after the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 73 : 862-5.
  - 16) Friedman M, Sellke FW, Wang SY, Weintraub RM, Johnson RG. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994 ; 90 : 262-8.
  - 17) Bando K, Vijay P, Turrentine MW, Sharp TG, Means LJ, Ensing GJ, et al. Dilutional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 517-25.
  - 18) Ozawa T, Yoshihara K, Koyama N, Watanabe Y, Shiono N, Takanashi Y. Clinical efficacy of heparin-bonded bypass circuits related to cytokine responses in children. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 69 : 584-90.
  - 19) Onoe M, Oku H, Kitayama H, Matsumoto T, Kaneda T. Modified ultrafiltration may improve postoperative pulmonary function in children with a ventricular septal defect. *Surg Today* 2001 ; 31 : 586-90.
  - 20) Mahmoud AS, Burhani MS, Hannef AA, Jamjoom AA, Al-Githmi IS, Baslaim GM. Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005 ; 128 : 3447-53.
  - 21) Chaturvedi RR, Shore DF, White PA, Scallan MH, Gothard JW, ReRedington AN, et al. Modified ultrafiltration improves global left ventricular systolic function after open-heart surgery in infants and children. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 ; 15 : 742-6.