研究論文

体外循環中のPaO₂と循環血液中のステロイドホルモンの関係

石田沙織¹⁾・豊崎正人¹⁾・石川隆志¹⁾・山内章弘¹⁾・山本 賢¹⁾
梶原梨穂香¹⁾・山城知明¹⁾・杉浦美佐子¹⁾・日比谷 信²⁾・伊藤康宏²⁾

要 旨

副腎皮質ホルモンや性ホルモンなどのステロイドホルモンはストレスの指標として評価されることが多い。また、体外循環中の高酸素状態によるラジカル発生にも対応していると考えられるが、体外循環中のステロイドホルモンに関する報告はほとんどない。今回我々はアンドロゲンに由来するステロイドホルモンが体外循環中に増減する条件を検討した。2011年5月から2011年7月までに待機的に単独大動脈置換術を施行した8例を対象とし、麻酔導入後、体外循環開始後、復温開始時、大動脈遮断解除後、硫酸プロタミン投与後のデヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体 (DHEAs)、アンドロステンジオン、テストステロン、エストラジオールの血中濃度と、血液中の溶存ガス量とを比較検討した。その結果、pH・Paco₂・HCO₃⁻ (BE)、Cao₂ (Sao₂) との因果関係は認められなかったが、DHEAs とテストステロンでは血中濃度が高いほど血液中の PaO₂ が低く、アンドロステンジオンとエストラジオールでも同様の傾向が認められ、ステロイドホルモンの血中濃度が体外循環中の PaO₂ と関係する可能性が示唆された。

索引用語 : DHEAs、アンドロステンジオン、テストステロン、エストラジオール

Correlation between circulating steroid hormones and Pao₂ during cardiopulmonary bypass

Saori Ishida¹⁾, Masahito Toyozaki¹⁾, Takashi Ishikawa¹⁾, Akihiro Yamauchi¹⁾, Masaru Yamamoto¹⁾,
Rihoka Kajiwara¹⁾, Tomoaki Yamashiro¹⁾, Misako Sugiura¹⁾, Makoto Hibiya²⁾, Yasuhiro Ito²⁾

Key words : DHEAs, androstenedione, testosterone, estradiol

I. 緒 言

副腎皮質ホルモンや性ホルモンなどのステロイドホルモンは、ストレス応答性に分泌されるためストレスの指標として評価されることが多い¹⁻³⁾。これらのホルモンはラジカル消去能が強いため¹⁻³⁾、体外循環中の高酸素状態によるラジカル発生にも対応していると考えられるが、体外循環中のステロイドホルモンに関しての報告はほとんどない。また、エストロゲンの末梢血

管拡張作用は一酸化窒素、プロスタサイクリンによるものであり、エストロゲンがそれぞれの合成酵素 (eNOS および COX1) の転写を促進することに起因する。エストロゲンは末梢血管拡張とともに多様な作用を組織に及ぼし、酸素消費量が増加することは知られているが⁴⁾、その詳細な機序はわかっていない⁵⁾。

今回我々はアンドロゲンに由来するステロイドホルモンが体外循環中に増減する条件を検討した。

II. 対象および方法

1. 対 象

2011年5月から2011年7月までに当院において待機的に単独大動脈置換術を施行した8例 (部分弓部置換; 5例、弓部全置換; 1例、下行置換; 2例) で、年齢 66±9 歳、男性 5 名・女性 3 名、体外循環時間 178±52 分、心停止時間 138±45 分 (下行置換を除く) であった。また、術前の危険因子として肺障害・腎障害のある患者は除外した。

1) 藤田保健衛生大学病院 ME 管理室

石田沙織 (Saori Ishida)

〒470-1192 愛知県豊明市杏掛町田楽ヶ窪 1-98

Department of Medical Engineering, Fujita Health University
Hospital

1-98, Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192,
Japan

2) 藤田保健衛生大学 医療科学部

[原稿受領日: 2012 年 11 月 3 日 採択日: 2013 年 1 月 17 日]

図1 ステロイドホルモンの生合成経路

2. 方 法

検体採取ポイントを麻酔導入後、体外循環開始後（5～10分）、復温開始時（下行置換ではCPB 60分）、大動脈遮断解除後（下行置換ではCPB 120分）、硫酸プロタミン投与後の5点とし、副腎皮質網状層由来のデヒドロエピアンドロステロンの硫酸抱合体であるDHEAs、性ホルモンの前駆体で副腎、性腺で産生されるアンドロステンジオン、その代謝産物であるテストステロンおよびエストラジオールの血中濃度と、血液 pH、 PaCO_2 、 PaO_2 、 SaO_2 、 HCO_3^- 、BE、Hb を測定し比較検討した（図1）。測定方法にはDHEAsは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法、その他は酵素免疫測定（EIA）法を用い、体外循環による希釈の影響を除外するためHb値で補正した。各値間の関係はピアソンの積率相関係数で求め、統計処理には1標本t検定（関連2群の差の検定）を用いて $P<0.05$ を有意とした。

体外循環中は全症例 a スタット法で管理を行い、 PaO_2 はテルモ社製 CDI500 で連続モニタリングして 200 ～ 250mmHg を維持するようにしている。

なお、検体の採取には当施設内の倫理委員会の承認を得ている。

III. 結 果

各ホルモンの血中動態について示す。DHEAs では有意な変化が見られなかったが、麻酔導入後から硫酸

図2 DHEAsの血中動態

プロタミン投与後まで全体的に低値を示した（図2）。アンドロステジオンでも有意な変化は認めなかった（図3）。テストステロンでは麻酔導入後に比べ、硫酸プロタミン投与後で有意に低下していたが、大動脈遮断解除後も低い傾向にあった（図4）。これは男性のテストステロン濃度変化によるもので、女性においては血中動態に変化は認めなかった（図5）。エストラジオールでは麻酔導入後に比べ、体外循環開始後、復温開始時、大動脈遮断解除後で有意な上昇を認めた（図6）。男女ともに体外循環開始後に上昇しているが、特に男

図3 アンドロステンジオンの血中動態

図4 テストステロンの血中動態

図5 男女別テストステロンの血中動態

図6 エストラジオールの血中動態

性では基準値に比べ高い傾向が見られた（図 7）。

次に、各ホルモンの血中濃度と血液中の溶存ガス量を比較した。pH、 PaCO_2 、 HCO_3^- （BE）、 Sao_2 から求めた CaO_2 のすべてにおいて各ホルモンとの因果関係を認めなかったが（図 8・9・10・11）、 PaO_2 と DHEAs

は $r=0.389$ （ $P<0.05$ ）（図 12）、 PaO_2 とテストステロンは $r=0.359$ （ $P<0.05$ ）の負の相関を認めた（図 13）。アンドロステンジオンとエストラジオールについても同様の傾向が見られた（図 14・15）。

図 7 男女別エストラジオールの血中動態

図 8 各ホルモンと pH との関係

図9 各ホルモンと PaCO_2 との関係

図10 各ホルモンと HCO_3^- との関係

図 11 各ホルモンと Cao₂ との関係

図 12 DHEAs と Pao₂ の関係

図 13 テストステロンと Pao₂ の関係

図 14 アンドロステンジオンと Pao₂ の関係

図 15 エストラジオールと Pao₂ の関係

Ⅳ. 考 察

長期的なストレス指標として使用される DHEAs⁶⁾ は血中動態に有意な変化はなかったが、全体的に低値を示していることから、術前から何らかのストレスに対して応答しているものと考えられる。体外循環開始以降に認められたテストステロンの低下と、その代謝産物で抗ストレスホルモンでもあるエストラジオール^{1, 7)} の増加は、体外循環によるストレス応答によるものと考えられる。

体外循環中の各ホルモンの血中濃度と血液中の溶存ガス量とを比較した結果、 $\text{pH} \cdot \text{PaCO}_2 \cdot \text{HCO}_3^- \cdot \text{SaO}_2$ (CaO_2) との因果関係は認められなかった。しかし、 PaO_2 との関係性は DHEAs とテストステロンで血中濃度が高いほど血液中の PaO_2 が低く、アンドロステンジオンとエストラジオールでも同様の傾向が認められた。これらのホルモン分泌が溶存酸素に影響されるものかどうか、酸化ストレスにより血中濃度が増減するのかなど詳細はわかっていないため、今後検討を進めていく予定である。

今回、急性ストレスでは変化しにくい⁸⁾ 副腎皮質系ホルモンであるアンドロゲン由来のストレスホルモンおよび性ホルモン⁷⁾ の血中濃度が PaO_2 と関係する可能性を見出したが、アンドロゲン自体に抗酸素作用があるとするには量的に多いものではない。この結果は、アンドロゲンあるいはそれによって誘導される代謝酵素、あるいはその産物^{1, 5)} が全身の酸化ストレス応答系を賦活する引き金になっている可能性を示唆している。

Ⅴ. 結 語

ステロイドホルモンである DHEAs、テストステロンの血中濃度が、体外循環中の PaO_2 と関係する可能性が示唆された。

●参考文献

- 1) Akishita M, Ouchi Y, Orimo H, et al.: Estrogen inhibits endothelin-1 production and c-fos gene expression in rat aorta. *Atherosclerosis*, 23 (1): 27-38, 1996.
- 2) Haas MJ, Raheja P, Mooradian AD, et al.: Estrogen-dependent inhibition of dextrose-induced endoplasmic reticulum stress and superoxide generation in endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 52 (11-12): 2161-2167, 2012.
- 3) Chen HY, Zhang X, Wang LX, et al.: The protective effect of 17 β -estradiol against hydrogen peroxide-induced apoptosis on mesenchymal stem cell. *Biomed Pharmacother*. 66 (1): 57-63, 2012.
- 4) Hess W: Cardiovascular diseases during pregnancy. Considerations for the anesthesiologist. *Anaesthesist*. 44 (6): 395-404, 1995.
- 5) Tankersley CG, Nicholas WC, Kenney WL, et al.: Estrogen replacement in middle-aged women: thermoregulatory responses to exercise in the heat. *J Appl Physiol*, 73 (4): 1238-1245, 1992.
- 6) Sugaya N, Izawa S, Shimada H, et al.: Effect of day-to-day variations in adrenal cortex hormone levels on abdominal symptoms. *Biopsychosocial Med*, 4 (1): 1-7, 2010.
- 7) 鈴木 貴, 笹野公伸, 名倉 宏, ほか: エストロゲン正常周期ヒト卵巣組織における superoxide dismutase の局在. *ホルモンと臨床*, 46 (増刊): 153-155, 1998.
- 8) 嵯峨井勝, 市瀬孝道: 二酸化窒素 (NO_2) とオゾン (O_3) の複合長期曝露がラットに及ぼす影響 (6) 脂質過酸化障害と抗酸化性防御系因子の変化. *国立公害研究所研究報告*, 115: 91-101, 1988.

[本論文の要旨は第 38 回日本体外循環技術医学会大会にて報告した]