研究論文

人工心肺を用いた開胸術によるステロイドホルモンの血中動態

藤浦拓也¹⁾・豊崎正人¹⁾・石川隆志¹⁾・山内章弘¹⁾・山本 賢¹⁾・石田沙織¹⁾・山城知明¹⁾
杉浦美佐子¹⁾・大野花奈¹⁾・野田美香²⁾・日比谷信³⁾・渡邊 孝²⁾・伊藤康宏³⁾

要 旨

副腎皮質ホルモンが生体に及ぼす影響を調査する第一段階として、人工心肺を用いた開心術中および術後の副腎皮質ホルモン濃度の血中動態を調べた。コルチゾール、アルドステロン、DHEAs およびアンドロステンジオンの4種のステロイドホルモンを指標として人工心肺の影響などを検討した。コルチゾールとアルドステロンは体外循環60分後には有意な増加を示したが、その他の時間では概ね術前値のレベルを維持していた。DHEAsは高値を示さなかった。コルチゾールとアルドステロンは手術後には手術前日の2～3倍の血中濃度を示した。副腎皮質ホルモンは生体に対して影響を及ぼす可能性が示されており、血中濃度が維持されるような人工心肺法が望まれる。

索引用語：コルチゾール、アルドステロン、DHEAs、アンドロステンジオン

Blood kinetics of steroid hormones during thoracotomy with cardiopulmonary bypass

Takuya Fujiura¹⁾, Masahito Toyozaki¹⁾, Takashi Ishikawa¹⁾, Akihiro Yamauchi¹⁾, Masaru Yamamoto¹⁾, Saori Ishida¹⁾, Tomoaki Yamashiro¹⁾, Misako Sugiura¹⁾, Kana Ohno¹⁾, Mika Noda²⁾, Makoto Hibiya³⁾, Takashi Watanabe²⁾, Yasuhiro Ito³⁾

Key words : cortisol, aldosterone, DHEAs, androstenedione

I. 緒 言

人工心肺を用いた開胸術では侵襲の強度が高いため手術後の患者管理が難しい。侵襲は炎症性サイトカインの放出を促進して多臓器不全などを生じさせることもある。このような自己免疫に対し副腎皮質ホルモンは抗炎症性に作用することが多く、手術後血中に増加することが多い^{1, 2)}。また治療目的で合成ステロイドも使用されている。しかし、副腎皮質ホルモン受容体は全身の極めて多くの細胞にあるため他の疾患を誘導することもある。この報告では現在の術式による人工心肺 (cardiopulmonary bypass : CPB) を用いた手術

中および手術後の副腎皮質ホルモンの血中動態を調べ、副腎皮質ホルモンが生体に及ぼす影響を調査するための基礎的検討を行うことを目的とした。

II. 対象者および方法

1. 対象者

対象者は2012年7月から2013年3月までに当院心臓血管外科に入院し、待機的に大動脈瘤切除術を行った11名 (男性8名、女性3名、平均年齢 67.3 ± 15.9 歳)であった。平均総体外循環時間は 234 ± 50 分、平均最低咽頭温は $25.4 \pm 4.0^\circ\text{C}$ であった (表1)。

2. サンプルング

採血時期は手術前日、麻酔導入後、体外循環開始15分 (CPB15分)、CPB 60分、CPB 120分、硫酸プロタミン投与15分後、術後日 (post operative day : POD) 1、POD 2、POD 3、POD 4、POD 5とした。ただし、POD 5以前にICUから病棟に転床した場合は採血していない。また除水中、尿中の指標は測定していない。

3. 方 法

測定項目 (表2) と測定法は以下のとおりである。すなわち、コルチゾール : Oxford Biomedical Research

1) 藤田保健衛生大学病院 ME 管理室
〒470-1192 愛知県豊田市杣掛町薬ヶ窪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学部 心臓血管外科・呼吸器外科学

3) 藤田保健衛生大学医療科学部 臨床工学科

[原稿受領日: 2014年11月13日 採択日: 2014年12月24日]

表 1 対象者の性別、年齢、総体外循環時間、心停止時間、最低咽頭温、人工肺、回路、リザーバー

性 別	男性：女性	8：3
年 齢（歳；mean±SD）		67.3±15.9
年齢構成（n；％）	59 歳以下	2（18.2）
	60～79 歳	7（63.6）
	80 歳以上	2（18.2）
総体外循環時間（min；mean±SD）		234±50
心停止時間（min；mean±SD）（n=10）		135±61
最低咽頭温（℃；mean±SD）		25.4±4.0
人工肺（n；％）	JMS 社製 Oxia AC（COAFREE）	3（27.3）
	MAQUET 社製 QUADOROX-i（ソフトラインコーティング）	8（72.7）
回 路（n；％）	JMS（COAFREE）	7（63.3）
	AMERA（ヘパリンコーティング）+JMS（COAFREE）	3（27.2）
	平和物産（コーティングなし）+JMS（COAFREE）	1（9.0）
リザーバー（n；％）	TERUMO（X コーティング）	11（100）

表 2 各ステロイドホルモンの特性

名称および生理作用		基準値
コルチゾール	糖質コルチコイド、糖新生、抗炎症、抗ストレス	4.0～18.3 μ g/dL
アルドステロン	鉱質コルチコイド、電解質の調節、体液量調節	35.7～240pg/mL
DHEAs	デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEA の硫酸抱合体）	0.39～4.63 μ g/mL
アンドロステンジオン	DHEA から代謝されて生じる強力なアンドロゲン	0.6～4.0ng/mL

表 3 各ステロイドホルモンの血中動態

	術 前	麻酔後	CPB15分	CPB60分	CPB120分	硫プロ15分	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5
コルチゾール	80±36	72±33	120±62	138±57 ^{*†}	103±56	70±56	157±31 ^{*†}	166±34 ^{*†}	175±51 ^{*†}	155±05 ^{*†}	165±28 ^{*†}
アルドステロン	145±119	104±94	280±249 [†]	440±279 ^{*†}	306±257 [†]	149±140	307±146 ^{*†}	361±233 [*]	397±293 [*]	409±324	396±329
DHEAs	1.57±1.41	1.10±0.80	1.15±0.93	1.16±0.96	1.12±1.01	1.26±0.88	1.91±0.07 [†]	2.13±0.16 [†]	2.21±0.31	1.86±0.87	1.32±0.33
アンドロステンジオン	2.1±0.1	0.9±0.4 [*]	1.8±1.1 [†]	2.0±1.3 [†]	1.6±1.2	1.1±0.8 [*]	4.0±2.3	4.0±2.9	4.0±1.4	0.7±0.3 [*]	1.2±0.3

(mean±SD)

単位：コルチゾール： μ g/dL、アルドステロン：pg/mL、DHEAs： μ g/mL、アンドロステンジオン：ng/mL

CPB：体外循環、POD：術後日、DHEAs：デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩

*：術前値に比し有意な差がみられたもの（p<0.05）、†：麻酔後に比し有意な差がみられたもの（p<0.05）

(USA) Cortisol EIA Kit、アルドステロン：BioVendor Research and Diagnostic Products (Czech) Aldosterone ELISA、DHEAs：BioVendor Research and Diagnostic Products (Czech) Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAs) ELISA、アンドロステンジオン：BioVendor Research and Diagnostic Products (Czech) Androstenedione ELISA をそれぞれ使用した。各指標は Taylor の報告に合わせてヘマトクリット値で補正を行った³⁾。

4. 統計学的方法

血中濃度は各指標ともにはば F 分布を示した。そこで、血中濃度の変化量の検定は Microsoft Excel 2010 の T.TEST (student-t テスト) による両側、対応のある検定を用い、危険率 5%未満 (p<0.05) を有意とした。相関係数は Microsoft Excel 2010 の CORREL (correlation) を用いた。

Ⅲ. 結 果

各指標の血中濃度の推移は表 3 に示した（平均値±SD）。

1. 糖質コルチコイド

糖質コルチコイドであるコルチゾールは CPB 開始に伴い増加し CPB 60 分をピークとして以降低下したが、術後に再度増加し術後 5 日目にも術前より高値であった。

2. 電解質コルチコイド

電解質コルチコイドであるアルドステロンはコルチゾールと同様に CPB 60 分をピークとして増加し以降低下したが、術後再度増加し術後 3 日目まで高値であった。

3. アンドロゲン

男性ホルモンであるアンドロゲンのうち、DHEAs は麻酔導入後に術前日より低下し、CPB 中にはほとんど変動はなく術後も術前日と比し有意な増加は認められなかった。アンドロステンジオンは麻酔導入後に術

表 4 関連のあるステロイドホルモンの相関係数

		麻酔後	CPB15分	CPB60分	CPB120分	硫プロ15分
コルチゾール アルドステロン	r 値	0.222	0.672	0.216	0.087	0.374
	t 値	0.68	2.72	0.66	0.26	1.21
	p 値	0.51	0.02 *	0.52	0.80	0.26
DHEAs アンドロステンジオン	r 値	0.593	0.86	0.851	0.779	0.615
	t 値	2.21	5.05	4.85	3.73	2.34
	p 値	0.05 *	0.001 *	0.001 *	0.005 *	0.04 *

* : 有意な相関係数が得られたもの

図 1 関連のあるステロイドホルモン間の相関図

A : コルチゾールとアルドステロン、B : アンドロステンジオンとDHEAsを示す。

図 2 予後不良症例におけるアルドステロン、DHEAs、アンドロステンジオンの血中動態

アルドステロン (左目盛) : pg/mL、DHEAs (右目盛) : μg/mL、アンドロステンジオン (右目盛) : ng/mL

前日より低下し CPB 中には術前日値まで増加した後、硫酸プロタミン投与 15 分には麻酔導入時のレベルにまで低下した。術後には術前日と比して有意な高値は認められなかった。

4. 各ステロイドホルモンの相関

関連性の高いステロイドホルモンであるコルチゾールとアルドステロンおよび DHEAs とアンドロステンジオンの相関係数を表 4 に示した。コルチゾールとアルドステロンの相関係数は全サンプルで検討したところ $r=0.516$ ($t=3.995$, $p=0.0002$) であったが (図 1A)、各時系列

でみると有意な相関は認められなかった (表 4)。一方、DHEAs とアンドロステンジオンの相関係数は全サンプルで検討したところ $r=0.517$ ($t=4.641$, $p=0.00002$) であったが (図 1B)、こちらは各時系列において両者の相関が高く、麻酔導入後から硫酸プロタミン投与 15 分後まで継続して有意な相関を認めた (表 4)。

5. 予後不良症例

予後不良症例では CPB 中および術後を通してアルドステロン、DHEAs およびアンドロステンジオンの増減が繰り返し観察された (図 2)。

Ⅳ. 考 察

副腎皮質ホルモンは生命維持に必要な多くの生体機能を誘導するが、ストレス抵抗性に血中に放出され生体の恒常性を維持するために作用する^{1, 2)}。副腎皮質ホルモンのうち、副腎皮質索状層と網状層で合成される糖質コルチコイドであるコルチゾールは糖新生を最も強く誘導し細胞機能を維持する。その血中濃度は副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH) によって調節されている。現在の CPB ではコルチゾール血中濃度は Taylor らの報告と比較して明らかに低値であり、体外循環法の進歩の結果が見出される^{3, 4)}。しかしながら、Taylor の報告にあるとおり CPB 中には ACTH は分泌されず、手術後一過性に ACTH の分泌が観察される。そのため、CPB 中のコルチゾールの分泌を誘導するのは cAMP によるものと推測されており、現在のところ細胞生理学的手法を用いた結果が報告されている⁵⁾。最近、冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting : CABG) 後早期に血中コルチゾール濃度が非常に高値であるとき、予後の認知機能障害を誘発する可能性が指摘されている⁶⁾。このことから、コルチゾールが高値にならない現在の CPB 法と術式および術後管理は少なくとも中枢神経障害を抑制していると言えてよい。

もうひとつの副腎皮質ホルモンで、副腎皮質球状層から産生される強力な電解質コルチコイドであるアルドステロンはレニン-アンギオテンシン系によって調節されている。そのため CPB 中の血圧低下はアルドステロンの血中濃度増加の引き金となる。したがって、CPB 中に著しくアルドステロンが増加したときは、血圧調節が困難であったことを意味していると考えられる。アルドステロンはこのほかにナトリウムイオン (Na^+)、カリウムイオン (K^+)、ACTH に調節されるが前述のように ACTH は CPB 中に分泌されないため³⁾、CPB 中の増加は血圧と電解質によるものと考えられる。また、アルドステロンは体液量調節に強く関与するので心機能に影響を及ぼすことが知られている^{7, 8)}。これらのことから CPB 離脱後の高アルドステロン血症には注意が必要である。コルチゾールとアルドステロンの血中動態は表 3 に示すように近似しているが、表 4 に示す通りコルチゾールとアルドステロンの血中濃度の相関係数は低く、前述のように両者は異なる誘導因子により血中へ分泌されることを示している。

副腎皮質索状層と網状層で産生されるアンドロゲンである DHEAs とその代謝産物であるアンドロステンジオンはテストステロンに比し弱いアンドロゲンであるが、抗ストレスホルモンとして抗酸化ストレスや抗自己免疫に作用することが知られている⁹⁻¹¹⁾。DHEAs は 50 歳以上の男性では心血管疾患と負の相関があり、

心血管疾患のある人では DHEAs 血中濃度が低値傾向にあることが報告されている¹²⁾。しかし、DHEAs の代謝産物であるアンドロステンジオンには心疾患との関係は認められていない¹³⁾。これらのアンドロゲンは CPB 中の血中濃度は低く有意な増減を示さなかったが、両者の CPB 中の相関係数が高いことから DHEAs からアンドロステンジオンへの継続する代謝が示唆される。これら抗ストレス性の高いホルモンであるアンドロゲンの増減が著しいことは繰り返し生体への負荷 (例えば酸化ストレス、免疫学的侵襲、痛み) が生じている証拠であると考えられ⁹⁻¹¹⁾、そのような血中動態が認められた本報告中の 1 例は予後不良であった。

上記の結果および報告から、副腎皮質ホルモンの血中動態は手術中および手術後の生体への侵襲の強さを示す指標になると考えられる。一方、今回は各指標の排泄量を測定しておらず CPB 中および手術後の総量 (血中量+排泄量) の詳細はわからないが、我々の 2011 年の報告から推測すれば、各指標の除水中および尿中への排泄は明らかであり⁴⁾、CPB 中および手術後の血中副腎皮質ホルモン濃度の維持には排泄を考慮すべきである。これまで考察したように、ステロイドホルモンは血中濃度が日常レベルより高値でも低値でも生体に何らかの影響を生じさせる可能性が示されているので、体外循環回路や付属品の材質、可塑剤の改良¹⁴⁾ など生体適合性の研究を各方面から引き続き進め、できるだけホルモン産生、分泌にも影響を及ぼさない人工心肺法に推移することが期待される。

Ⅴ. 結 語

人工心肺を用いた大動脈瘤切除術症例の手術中、手術後のコルチゾール、アルドステロン、DHEAs、アンドロステンジオンを測定し血中動態を調べた。各指標は CPB 中より手術後に増加がみられた。各指標は手術後には高値となることが多いが、これらは血中濃度が高値でも低値でも何らかの影響が報告されている。手術後の影響を考慮し、少なくとも手術中にはホルモン分泌に影響しないような人工心肺法が望まれる。

本稿のすべての著者には規定された COI はない。

●参考文献

- Collins KJ, Few JD, Giec LA, et al. : The plasma glucocorticoid response to environmental heat stress. *J Physiol*, 194 (1) : 33-34, 1968.
- Andersson B, Ansari D, Andersson R, et al. : Surgical stress response after colorectal resection. *Int Surg*, 98 (4) : 292-299, 2013.
- Taylor KM, Jones JV, Bain WH, et al. : The cortisol response during heart-lung bypass. *Circulation*, 54 (1) : 20-25, 1976.

- 4) 伊藤康宏, 日比谷信, 渡邊 孝, ほか : 体外循環中のコルチゾールと T3 の血中動態について. 体外循環技術, 38(2) : 135-138, 2011.
- 5) Cai K, Lucki NC, Sewer MB : Silencing diacylglycerol kinase- θ expression reduces steroid hormone biosynthesis and cholesterol metabolism in human adrenocortical cells. *Biochim Biophys Acta*, 1841 (4) : 552-562, 2014.
- 6) Mu DL, Li LH, Shi CX, et al. : High postoperative serum cortisol level is associated with increased risk of cognitive dysfunction early after coronary artery bypass graft surgery : a prospective cohort study. *PLoS One*, 8 (10) : e77637, 2013.
- 7) Sexton DJ : How should we modify recommended renin-angiotensin-aldosterone system inhibition when facing the cardiorenal syndrome?. *Circ Heart Fail*, 7 (3) : 536, 2014.
- 8) Goldberger E : The role of aldosterone in the pathogenesis of cardiac edema. *Acta Med Scand*, 157 (5) : 417-421, 1957.
- 9) Chen J, Xu L, Huang C : DHEA inhibits vascular remodeling following arterial injury : a possible role in suppression of inflammation and oxidative stress derived from vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biochem*, 388 (1-2) : 75-84, 2014.
- 10) Pratschke S, von Dossow-Hanfstingl V, Angele MK, et al. : Dehydroepiandrosterone modulates T-cell response after major abdominal surgery. *J Surg Res*, 189 (1) : 117-125, 2014.
- 11) Hazeldine J, Arlt W, Lord JM : Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 120 (2-3) : 127-136, 2010.
- 12) Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS : A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 315 (24) : 1519-1524, 1986.
- 13) Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D : Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women. *BMJ*, 311 (7014) : 1193-1196, 1995.
- 14) Suitthimeathegorn O, Jaitely V, Florence AT : Novel anhydrous emulsions : formulation as controlled release vehicles. *Int J Pharm*, 298 (2) : 367-371, 2005.

[本論文の要旨は第 40 回日本体外循環技術医学会大会にて報告した]