

臨 床

体外循環下開心術における液性および 細胞性免疫能の変動

京都大学医学部心臓血管外科

* 洛和会音羽病院心臓血管外科

** 和歌山赤十字病院心臓血管外科

岡林 均, 神野 君夫, 西村 和修, 清田 芳春
曾根田純一, 松本 雅彦, 松田 捷彦, 岡本 好史
伴 敏彦, 藤原 康典*, 小西 裕**

〔原稿受付：昭和62年8月31日〕

Immune Response Following Open-Heart Surgery under Cardiopulmonary Bypass

HITOSHI OKABAYASHI, KIMIO JINNO, KAZUNOBU NISHIMURA, YOSHIHARU KIVOTA,
JUNICHI SONEDA, MASAHICO MATSUMOTO, KATSUHIKO MATSUDA,
YOSHIFUMI OKAMOTO, TOSHIHIKO BAN, YASUNORI FUJIWARA*
and YUTAKA KONISHI**

Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(54 Kawara-cho, Syogo-in, Sakyoku, Kyoto. 606, Japan)

*Department of Cardiovascular Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital

**Department of Cardiovascular Surgery, Wakayama Red Cross Hospital

This study was conducted to define dysfunctional changes of humoral-mediated immunity and cell-mediated immunity after surgery. The following examinations were performed in 9 patients who underwent open-heart surgery under cardiopulmonary bypass.

- 1) serum concentrations of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM)
- 2) serum concentrations of complement fractions (C3, C4, CH50)
- 3) plasma concentration of fibronectin

Key words: Humoral-mediated immunity, Cell-mediated immunity, Cardiopulmonary bypass, Open heart surgery, Fibronectin.

索引用語：液性免疫能，細胞性免疫能，体外循環，開心術，フィブロンネクチン。

Present address: The Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

- 4) numbers of lymphocyte, lymphocyte subpopulations (T cells, B cells) and T cell subsets (OKT4, OKT8)
- 5) Lymphocyte response to mitogen (PHA)

In this study, we administered immunoglobulin injections to patients, at the dose of 5 g per day, for three days. The serum concentration of IgG changed slightly and showed no significant decrease as compared to the preoperative level during the first postoperative week. The serum concentrations of IgA, IgM and complement fractions and the plasma concentration of fibronectin revealed transient and significant decrease as compared to the preoperative level. Decrease in numbers of lymphocytes was observed due to decrease of T cells. Both OKT4(+) and OKT8(+) T cells decreased, but OKT4(+) T cells decreased more immediately than OKT8(+) T cells and returned to the preoperative level earlier than OKT8(+) T cells. Additionally, lymphocyte response to mitogen (PHA) remained significantly depressed when numbers of T cells returned to the preoperative level, suggesting that T cells remaining after surgery were functionally impaired even after one week. In the patients who undergo cardiopulmonary bypass, care must be taken to avoid infection, especially during the first week following surgery.

緒 言

近年、虚血性心疾患の増加に伴い開心術の対象年齢が高齢化してきている。高齢化に伴い術後 ICU での長期呼吸管理を必要とする症例も増加しており、感染の頻度も増加することが予想される。ICU での清潔操作はもちろん、術後の適切な抗生剤投与が重要となってくるが、体外循環により生体の感染防御機構がどのように変動しているのかを知ることが最も重要と思われる。そこで著者らは、体外循環により、生体の防御機構がどのような影響をうけ、どのように変動するのかを各種指標を用い検討したので報告する。

対 象

1986年12月から1987年6月までに当教室で体外循環下に開心術を行った虚血性心疾患症例9例である。施行術式は冠動脈バイパス術である。平均年齢は60.4歳であった。体外循環には全例ホロファイバー型人工肺(Capiox II)とローラー式ポンプ(Sarns)を用いた。麻酔法はhigh dose fentanyl麻酔を用いた。体外循環時間は平均188分、大動脈遮断時間は平均108分であった。希釈率は26.4%であった。術後は全例に対してポリエチレングリコール処理免疫グロブリン(ヴェノグロブリンI®)を術当日、第1、第2病日各5g点

滴静注した。

方 法

術前、体外循環開始後1時間、第1、第4、第7病日に静脈採血を行い、検体を採取し以下の検査を施行した。

- ① 末梢血白血球数
- ② 末梢血リンパ球数
- ③ 末梢血リンパ球サブポピュレーション (T細胞数, B細胞数)
- ④ T細胞サブセット
 - a) OKT4(+)リンパ球数(OKT4)
 - b) OKT8(+)リンパ球数(OKT8)
 - c) OKT4(+)/8(+)リンパ球数比(OKT4/8)
- ⑤ リンパ球幼若化試験(phytohemagglutinin: PHA)
- ⑥ 免疫グロブリン血中濃度(IgG, IgM, IgA)
- ⑦ 補体成分血中濃度(C₃, C₄, CH₅₀)
- ⑧ フィブネクチン血漿中濃度

OKT4/8比、リンパ球幼若化試験を除く各検査値については、各時点の検査値を術前値で除して、術前値を100%とした変化率を算定し、この変化率で比較検討した。また体外循環中の検査値は人工心肺充填液による希釈の影響を除く目的で、ヘマクリット値を指標

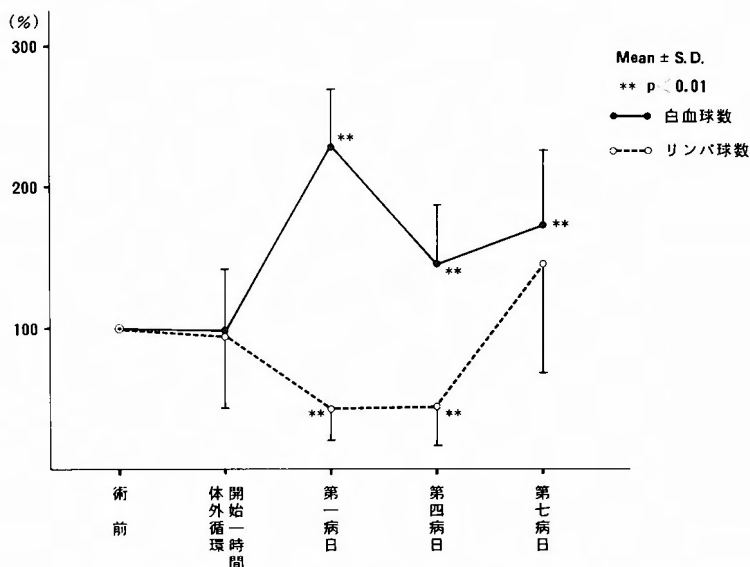


図1 白血球数, リンパ球数の変動

として希釈率を算定し補正した。平均値の差の検定には paired t test を用いた。

結 果

① 白血球数(図1)

体外循環開始後1時間では変動しないが, 第1, 第4, 第7病日では術前より有意な増加がみられた。

② リンパ球数(図1)

体外循環開始後1時間では変動しないが, 第1, 第4病日には有意な減少を認め, 第7病日には回復した。

③ リンパ球サブpopulation(図2)

a) T細胞数

体外循環開始後1時間ですでに有意な減少が認

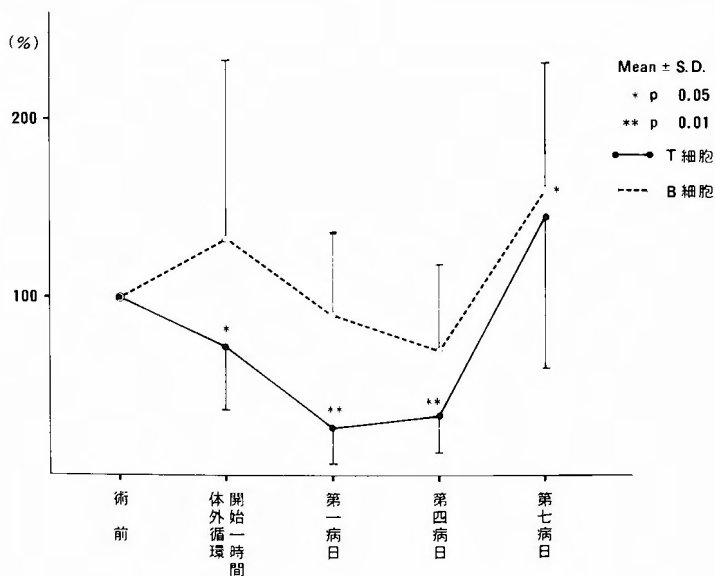


図2 T細胞数, B細胞数の変動

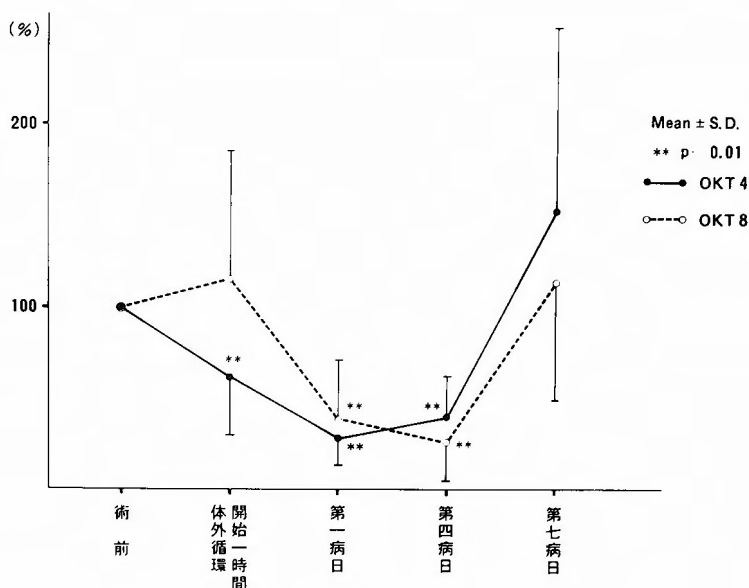


図3 OKT 4, OKT 8 の変動

められ、第1病日に最低値を示すが、第7病日には回復し、増加傾向を示した。

b) B細胞数

体外循環開始後1時間ではやや増加傾向、第1、第4病日は減少傾向を認めるが有意差はなかった。第7病日には有意に増加した。

④ T細胞サブセット (図3)

a) OKT 4

体外循環開始後1時間より有意に減少しはじめ、第1病日に最低値となり、第7病日には回復し増加傾向を示した。

b) OKT 8

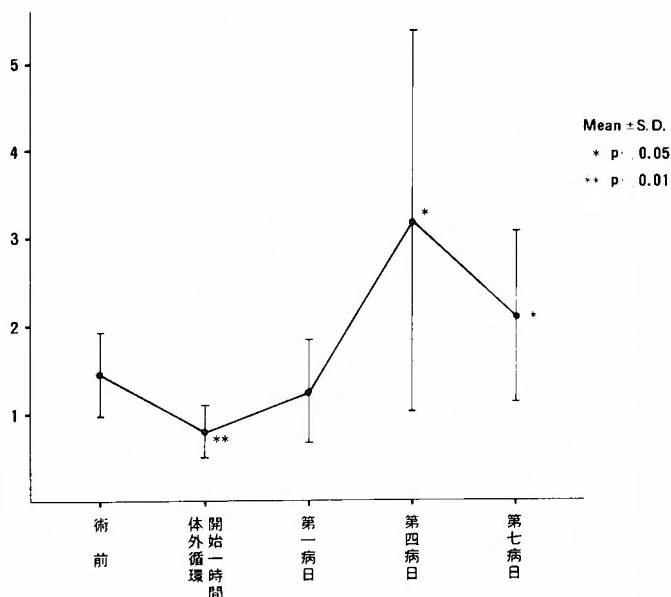


図4 OKT 4/8 比の変動

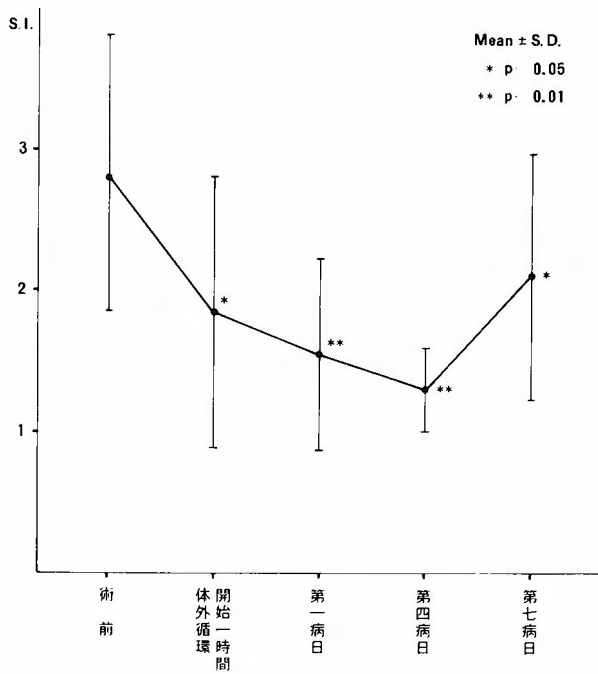


図5 リンパ球幼若化試験 (PHA) の変動

体外循環開始後1時間では変動を示さないが、OKT 4 の減少に比べ、OKT 8 の減少が遅れ、第1病日には有意に減少し、第4病日に最低値となり、同様に回復も遅れるため、体外循環開始後1時間では有意の減少を、第4、第7病日には有意の増加を示した。

c) OKT 4/8 比 (図4)

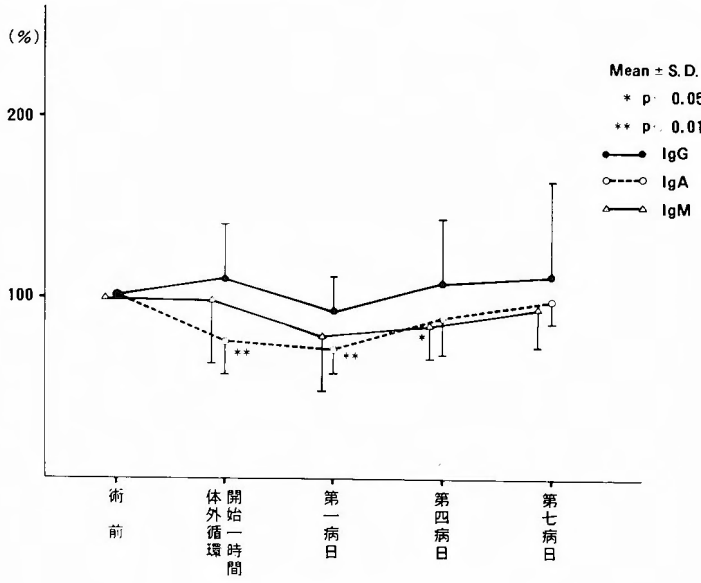
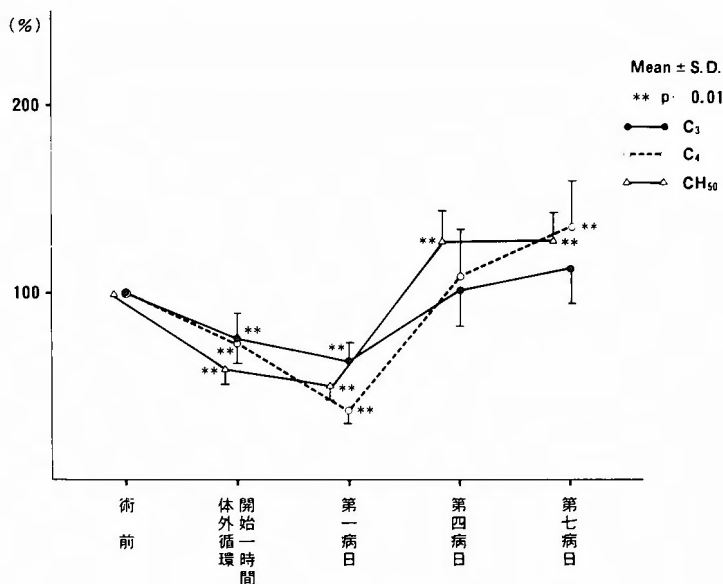


図6 Ig G, Ig A, Ig M の 変 動

図7 C₃, C₄, CH₅₀ の変動

⑤ リンパ球幼若化試験 (図5)

体外循環開始後1時間ですでに有意な低下を認め、第4病日に最低値を示し第7病日も術前値までは回復せず有意差が認められた。

⑥ 免疫グロブリン (図6)

a) IgG

術中、術後を通じて変動を示さずほぼ術前値が

維持されていた。

b) IgM

変動少なく第4病日に有意な減少を示したのみであった。

c) IgA

体外循環開始後1時間より有意に減少し、第1病日まで減少を示し、第7病日には回復した。

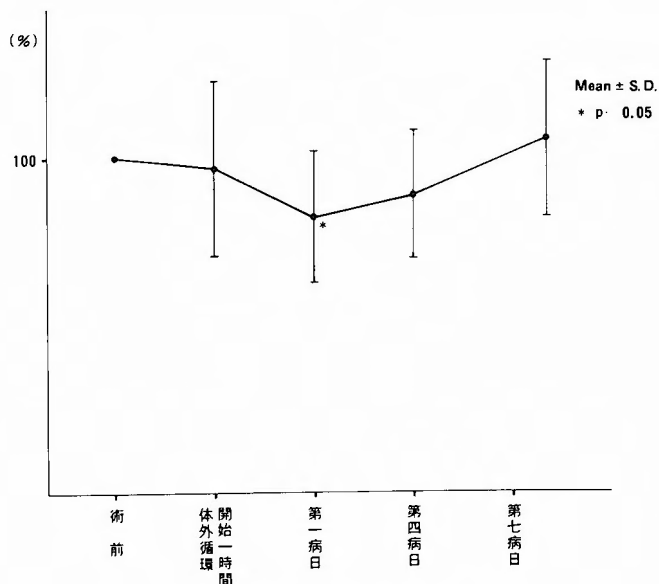


図8 Fibronectin の変動

⑦ 補体成分(図7)

C₃, C₄, CH₅₀ は共に体外循環開始1時間より有意に減少し, 第1病日には最低値となり, 第4病日には術前値まで回復した. C₄, CH₅₀ は第7病日には有意な増加を示した.

⑧ フィブロネクチン(図8)

術後は減少傾向を示すが変動少なく第1病日のみ有意の減少を示すが第7病日には術前値まで回復した.

考 察

体外循環前後における免疫グロブリン, 補体成分の変動に関する報告^{1~4)}は多くみられるが, その結果は必ずしも一致していない. 富堅ら²⁾は開心術後と非開心術後の免疫グロブリンの変動を比較検討しているが, 免疫グロブリンは正常範囲内を変動し, 両群間で有意差を認めなかったと述べている. また橋本ら³⁾は小児開心術において, IgG, IgM は術当日減少を示し, 以後増加し第1~2週で術前値に回復したと述べている. 自験例では術当日から第2病日まで免疫グロブリンを5g/日, 3日間投与したため, IgG は術前値と比べ有意な変動を示さなかった. IgA, IgM は術後早期に一過性の減少を示したか, 第7病日には術前値まで回復していた. 免疫グロブリン製剤には主に IgG のみが含有されていることを考えれば, IgG のみが増加を示さず IgA, IgM が一過性の減少を示したことは, 橋本らの結果と一致する. 体外循環による補体の活性化に関する研究^{5~8)}も多くなされておられ, Hamerschmidt⁶⁾らは体外循環中に C₅act 値が上昇し, その上昇により肺内に好中球が隔離されるのであろうと報告し, Kirklin ら⁷⁾は開心術後3時間での C₃act 値は, 体外循環時間及び患者の年齢とよく相関し, その値により術後合併症の発生を予測できると報告している. 補体の活性化は血液と異物表面とくに人工肺の材質, 人工心肺回路内面との接触によりおこるとされている. 我々は充填血液中に hydrocortisone 30mg/kg を投与しているが, 補体の変動は諸家の報告と一致していた. 少なくとも通常量のステロイドでは補体の活性化を防ぐことはできないと思われ, 他の抗補体活性化作用を有する薬剤⁹⁾の使用が必要と思われる. フィブロネクチンは分子量 440~450 kD の間葉系細胞でつくられる糖蛋白質であり, 細胞間同士の接着やコラーゲン, フィブリン, 酸性ムコ多糖との結合, 網内系に対するオプソニン効果の促進^{10~12)}など多くの生理活性を有

している. 体外循環後の一過性の減少は, 人工心肺回路内での消費, 低温下での沈澱, blood-borne particles との結合等により消費されるためと考えられている¹²⁾. septicemia, critical burn 等では著明な減少を示し, その減少は重症度の指標となりうるともいわれており¹⁰⁾, 早期の補充療法を推奨するものもある. しかし, 我々は体外循環に伴うフィブロネクチンの減少は, あくまでも結果⁹⁾と考えており, その減少は一過性である点からも, 補充の必要はないと考えている.

末梢血中の好中球数は体外循環中一過性に減少するという報告⁶⁾があるが, 自験例では好中球数の減少はみられず術後増加した. 一方リンパ球数は第1, 第4病日には著明に減少しており, リンパ球数減少の主体は, 諸家の報告^{2,8)}と同様 T 細胞の減少であった. T 細胞の減少をサブセットの分析からみると, OKT 4 は体外循環中より減少しはじめ, OKT 8 はやや遅れ, 第1病日より減少を示した. この減少のずれが回復過程でもみられ, OKT 4/8 比は体外循環中は減少し, 第4, 第7病日には増加した. 富堅ら²⁾は, OKT 4, OKT 8 共に減少し, OKT 4/8 比は, 術前後を通じて有意な変化はなかったと述べており, 我々の結果とは相違がみられる. リンパ球幼若化試験(PHA)は体外循環中より低下し, 第7病日でも, まだ術前値までは回復していない. 以上の点から, リンパ球は数の変動としては術後一過性に減少し, 第7病日には術前値まで回復するが, 機能としてはまだ十分回復していないことが判明した. このような結果は Roth ら⁸⁾も報告しており, 血中コーチゾル濃度との関連をしらべ, 術後1週間高値を示すが T 細胞減少, リンパ球幼若化の抑制とは直接関連はなかったと結論している. 一方末梢血中での T 細胞の著減はリンパ系への T 細胞の隔離によるとする考え¹³⁾もあるが, 詳細は不明である. T 細胞が減少するのに対し, 白血球, とくに好中球は術後増加する. 数の増加は感染防御には有利と考えられるが, リンパ球と同様に機能の抑制があるという報告¹⁴⁾もみられ, 今後検討しなければならない問題である. またリンパ球の減少がすぐに易感染性に結びつくとは考えられないが, Roth ら⁸⁾はウイルス感染や真菌感染に対しては重要かもしれないと述べている. したがって術後1週間, とくに液性及び細胞性免疫能の低下している第3~4病日までは積極的な感染対策を考え, 清潔操作は言うまでもなく, 抗生剤の予防的投与等を行うべきである. 免疫グロブリン製剤の投与に関しては議論のあるところであるが, 重症例には試みられてもよい方法

と思われる。

文 献

- 1) 早瀬修平, 清水一之, 阿部稔雄, 他: 体外循環下開心術の感染防御機構に及ぼす影響
日胸外会誌 **30**: 52-65, 1982.
- 2) 富樫賢一, 中込正昭, 江口昭治, 他: 開心術后早期の免疫動態の研究—モノクローナル抗体を用いてのリンパ球亜群の解析を中心に—
日胸外会誌 **33**: 20-26, 1985.
- 3) 橋本和弘, 中村 譲, 松井道彦, 他: 小児期心臓手術後における各種感染指標, 血清免疫グロブリンの推移について
—感染症診断上の指標の有用性の検討—日胸外会誌 **34**: 30-37, 1986.
- 4) Gauperaa T, Giercksky KE, Revhaug A, et al: Fibronectin, complement and immunoglobulins in serum after surgery. *Br. J. Surg* **72**: 59-62, 1985.
- 5) Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins.
N Engl J. Med **304**: 497-503, 1981.
- 6) Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, et al: Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg **81**: 370-377, 1981.
- 7) Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc. Surg **86**: 845-857, 1983.
- 8) Roth JA, Golub SH, Cukingnan RA, et al: Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg **31**: 350-356, 1981.
- 9) 宮本裕治, 広瀬 一, 松田 暉, 他: 人工心肺使用体外循環における補体活性化の抑制の試み—FUT-175を用いた実験的検討—人工臓器 **14** (3): 1536-1539, 1985.
- 10) Saba TM, Kiener JL, Holman JM: Fibronectin and the critically ill patient: current status.
Intensive care Med **12**: 350-358, 1986.
- 11) Rogers FB, Sheaff CM, Nolan PJ, et al: Fibronectin Depletion and Microaggregate.
Clearance Following Trauma: Current Surgery 373-375, 1985.
- 12) Snyder EL, Barash PG, Mosher DF, et al: Plasma fibronectin level and clinical status in cardiac surgery patients.
J Lab Clin Med **102**: 881-889, 1983.
- 13) 廣川和憲: 免疫担当細胞の起源と分化
日本臨床 **42** 春季臨時増刊号: 74-82, 1984.
- 14) Lundstrom M., Olsson P., Unger P., et al: Effect of extracorporeal circulation on hematopoiesis and phagocytosis.
J Cardiovasc Surg **4**: 664-668, 1963.