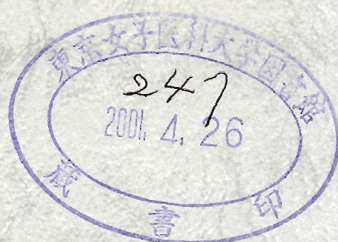


新生児・乳児の開心術における
安全な無輸血人工心肺システムの開発

(課題番号 10671273)

平成10年度～平成11年度科学研究費補助金（基盤研究C）
研究成果報告書



平成13年2月



研究代表者 青木 満
(東京女子医科大学医学部講師)

目 次

題目	頁
はしがき	2
1. 研究課題名・研究組織・研究経費	3
2. 研究発表	4
3. 研究成果	
1) 概 要	5
2) 血液希釈体外循環中の脳内チトクローム aa3 に関する実験的検討	7
3) 小児無輸血開心術における血中 S-100 β 蛋白に関する検討	13
4) 新生児・乳児体外循環の問題点とその対策 一血液洗浄濾過, pH strategy 等, 補助手段の検討	15
5) pH, PCO ₂ と脳酸素需要・供給バランスから見た 乳児無輸血開心術の至適 pH strategy	21
6) 酸素需要・供給バランスと血流分布から見た小児無輸血開心術の安全性	25
7) 小児無輸血開心術一適応拡大の問題点とその対策	31
8) 小児体外循環におけるミクロドメイン構造被覆体外循環回路の 生体適合性について	35

は し が き

新生児乳児期に治療を必要とする先天性心疾患の頻度は3.5/1000出生と言われており、わが国で年間4000人以上の患者が生まれていると推測される。これらの患者に対する根本的な治療は外科的治療以外にないが、現状では新生児乳児期の開心根治手術の成績は成人に比べ不良で、また、大量の同種血輸血を必要とするため、根治手術の時期を遅らせる目的で、新生児、乳児期に姑息手術が行われることが多い。これは患者一人あたりの手術回数の増加や根治手術までの内科的医療・生活制限など患者家族の経済的精神的負担の増加を招き、また国家医療費の増大の一因ともなっている。

新生児、乳児期の根治手術成績が不良である原因の一つは、新生児、乳児が postperfusion syndrome と呼ばれる体外循環による合併症の発生頻度が高いことにある。この合併症の発生には、人工肺・体外循環回路による血液成分の活性化が関与していることが知られおり、より生体適合性に優れた体外循環回路及び装置の開発が望まれる。一方、輸血および血液製剤使用に伴う合併症、特に血清肝炎や後天性免疫不全症候群（AIDS）などが医学的のみならず社会的にも大きな問題となっている。これらの予防のため心臓外科領域においても無輸血開心術への努力がなされてきているが、新生児、乳児においては自己の循環血液量に比して人工心肺充填量が多く希釈率が高くなり体外循環中に浮腫が起りやすく、また、高度血液希釈が及ぼす中枢神経合併症の危険あり、いまだ実現には問題が多い。

この研究は、新生児・乳児における体外循環に伴う合併症発生のメカニズムの解明し、低充填量でより生理的で生体適合性に優れた体外循環システムの開発を行い、また血液希釈の安全限界を科学的に明かにし、新生児・乳児における体外循環合併症の予防と低年齢・低体重・重症例に安全な無輸血体外循環の適応を拡大することを目的として行われた。

開心術に伴う合併症の発生には、人工肺・体外循環回路による血液成分の活性化が関与していること、またそれが新生児・乳児で強く起こることは今までの研究で明らかであるが、新生児・乳児の開心術症例はその特殊性のため特定施設に集中する傾向が著しく世界的にみても症例数の多い施設は限られているため、また、成人の心臓手術にくらべ小児の心臓手術は利益効率が低く研究助成費が不足しているため、このテーマに関する研究の報告は成人領域に比べて新生児・乳児領域では非常に限られているのが現状である。また、新生児、乳児においての高度血液希釈をともし無輸血開心術の安全限界およびその利益に関する客観的データはない。この点において我々の研究はユニークであり、我々の施設は実験的研究設備を持つと共に先天性心疾患に対する外科手術症例を年間400～500例持つ、世界的に見ても数少ない施設であり、今回の研究は基礎実験の結果を臨床にフィードバックし、先天性心疾患の社会的治療効率を向上に貢献したい。

研 究 課 題 名

新生児・乳児の開心術における安全な無輸血人工心肺システムの開発

(基盤研究C：課題番号 10671273)

研 究 組 織

代表研究者：青木 満 (東京女子医科大学医学部講師)

研究分担者：今井 康晴 (東京女子医科大学医学部教授)

丁 毅文 (東京女子医科大学医学部助手)

萩野 生男 (東京女子医科大学医学部助手)

岡村 達 (東京女子医科大学医学部助手)

研究協力者：常 徳華

研 究 経 費

平成10年度 2、000千円

平成11年度 1、200千円

計 3、200千円

研 究 発 表

1. 口頭発表等

- 1) 丁 毅文:小児無輸血開心術における血中S-100 β 蛋白に関する検討、2000年7月7日第36回日本小児循環器学会総会(鹿児島)
- 2) 常 徳華:血液希釈体外循環中の脳内チトクロームaa3に関する実験的検討、2000年10月27日第53回日本胸部外科学会総会(大分)
- 3) 丁 毅文:小児無輸血開心術における近赤外線分光装置と血中S-100 β 蛋白によるモニタリング、2000年10月25日第53回日本胸部外科学会総会(大分)

概 要

開心術における脳神経合併症の発生率は1-5%と報告されるが、無症状あるいは軽微なために見逃されている脳への悪影響を考慮するとさらにその発生率は高いと考えられる。小児無輸血開心術症例を対象に脳神経系における希釈体外循環の特徴と影響を解明し、その適応と安全限界となる指標の確立を目的として研究を行った。具体的には体外循環中の希釈率、最低ヘマトクリット値の安全域の確立と開心術による脳障害の定量化をめざした。

開心術中の脳神経損傷に関する鋭敏な指標であるS-100蛋白、神経特異的エノラーゼ（NSE：neuron specific enorase）の測定および術中脳内酸素代謝を近赤外線光を用いて（NIR：near infra-red laser spectrophotometry）連続的に非観血的に脳内の酸素濃度と細胞内の呼吸酵素であるチトクロームaa3をモニターすることで体外循環の脳神経への影響をリアルタイムに定量化して評価した。我々が測定したデータでは開心術後の血清中S-100蛋白値は大動脈遮断時間に相関し、脳合併症併発症例で有意に高くその早期診断の可能性を示唆した。またS-100蛋白は溶血の影響を受けないため、体外循環中の脳への影響を正確に反映し至適脳灌流の評価に役立つと考えられた。近赤外線光を用いる脳内酸素モニターによるチトクロームaa3は経時的な無輸血希釈体外循環による脳酸素代謝への影響を示した。本実験モデルにより希釈率、人工心肺流量、温度等の因子をコントロールすることで希釈体外循環中の安全限界確立への可能性が示唆された。

新生児・乳児においても体外循環中の血液希釈度を抑えるため、また体外循環による悪影響を最小限にするために、低容量で生体適合性を高めた人工心肺回路の開発を行い、安全に臨床応用することができた。

先天性心疾患に対する開心術中の既存の脳障害の研究ではおもに知的レベルの発育を中心に検討されているが体外循環による脳への影響の定量化には至っていない。当研究は、体外循環による脳への影響を生化学的に評価することと同時に脳内酸素モニターで脳組織中の酸素代謝を数値化することで体外循環の脳神経への影響を定量化して明らかにした。また、当研究データは臨床データであるため、より实际的でその利用度は高い。したがって無輸血開心術あるいは体外循環を用いるすべての手術の脳神経学的な安全性の向上に寄与すると考えられた。

血液希釈体外循環中の脳内チトクローム aa3 に関する実験的検討

東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器小児外科

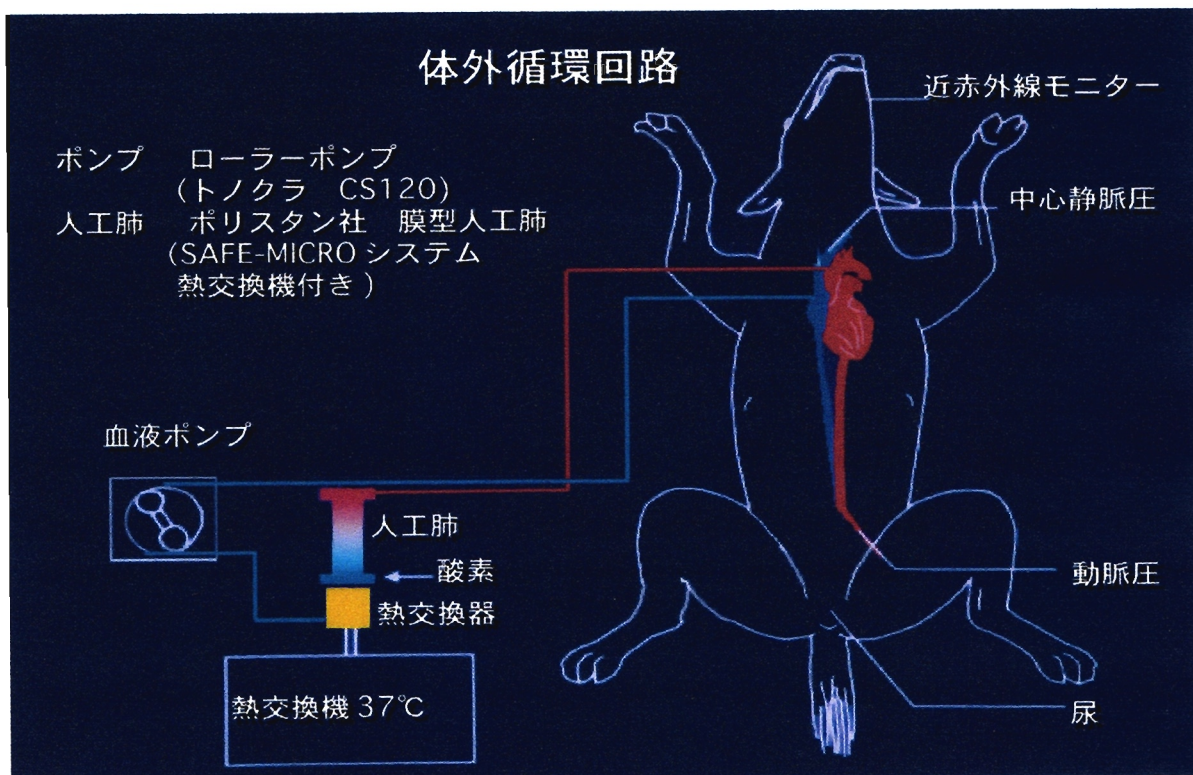
丁 毅文、常 徳華、萩野生男、青木 満

<目的>

チトクローム aa3(Cyt)はミトコンドリア内の電子伝達系の最終段階に位置する酵素で、組織のエネルギー状態をよく反映しその臨床的有効性が期待されている。今回、希釈体外循環(CPB)の実験モデルを作成し、リアルタイムに脳内 Cyt のモニタリングが可能である近赤外線分光装置を用いて脳酸素代謝について検討した。

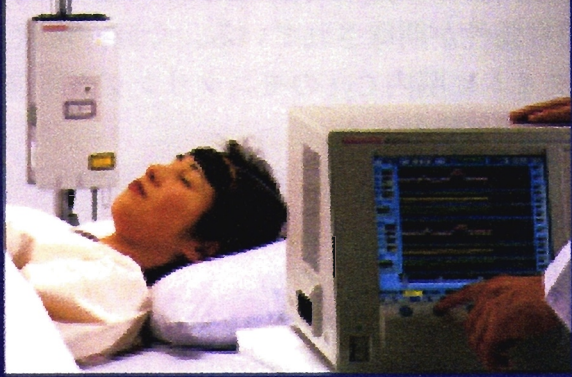
<対象と方法>

牡成ウサギ、体重 2.3-2.7Kg, 16 例を対象として無輸血希釈 CPB を 11 例に (A 群) (CPB 中最低 Ht: 5.0-9.1%, 平均 16.8%), 対照群として他家同種血回路充填による CPB を 5 例に行った (B 群) (CPB 中最低 Ht: 13.5-21.0 %, 平均 7.9 %). A 群では CPB 開始時に大腿動脈ラインから 10-30ml 脱血し CPB 離脱時に返血した。ペントバルビタール 75 mg/Kg 静脈内投与による全身麻酔下に気管内挿管し胸骨正中切開で行った。動脈圧、中心静脈圧のモニタリングは大腿動脈及び外頸静脈を用いた。上行大動脈送血、右心房脱血で膜型人工肺、ローラーポンプによる完全閉鎖回路(充填量 150ml)による常温 CPB を施行した。CPB は平均灌流圧 60-80mmHg, 中心静脈圧 6-12cmH₂O, 流量 80-100ml/Kg/min で 120 分間灌流した。(下図)



近赤外線分光装置は(NIRO300, 浜松ホトニクス社)を用いてミトコンドリア内の酸化ム還元 Cyt, 脳組織酸素化指標(TOI), 組織ヘモグロビン濃度(HbI)変化を連続測定した. 光源プローブは頭部正中両眼やや後方に, 検出プローブを正中後方向に 4cm の間隔で装着し気管内挿管後基準点を設定し測定を開始した. differential pathlength factorは5cmと設定した. (下図)

NIRO: Near Infrared Oxygenation monitor




測定項目	
ΔO_2Hb	($\mu\text{ mol/l}$) 酸化ヘモグロビン濃度変化
ΔDHb	($\mu\text{ mol/l}$) 還元ヘモグロビン濃度変化
ΔtHb	($\mu\text{ mol/l}$) 総ヘモグロビン濃度変化 ($\Delta O_2Hb + HHb$)
$\Delta Cyt\alpha 3$	($\mu\text{ mol/l}$) 酸化-還元チトクロームオキシダーゼ濃度差変化
TOI	(%) tissue oxygenation index = O_2Hb/tHb

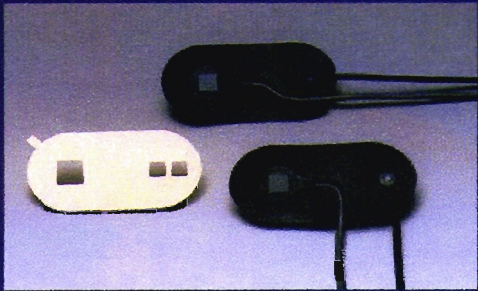
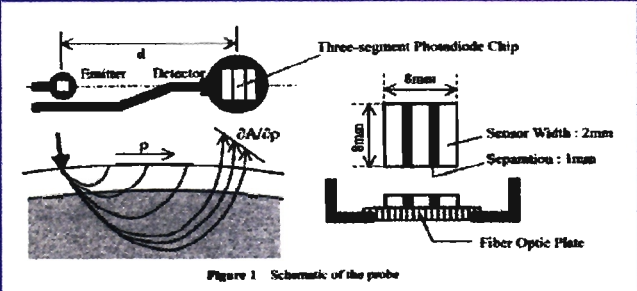




Figure 1 Schematic of the probe



$$\Delta C = \Delta A / \alpha \cdot p$$

$$p = DPF \cdot d$$

DPF: differential path length

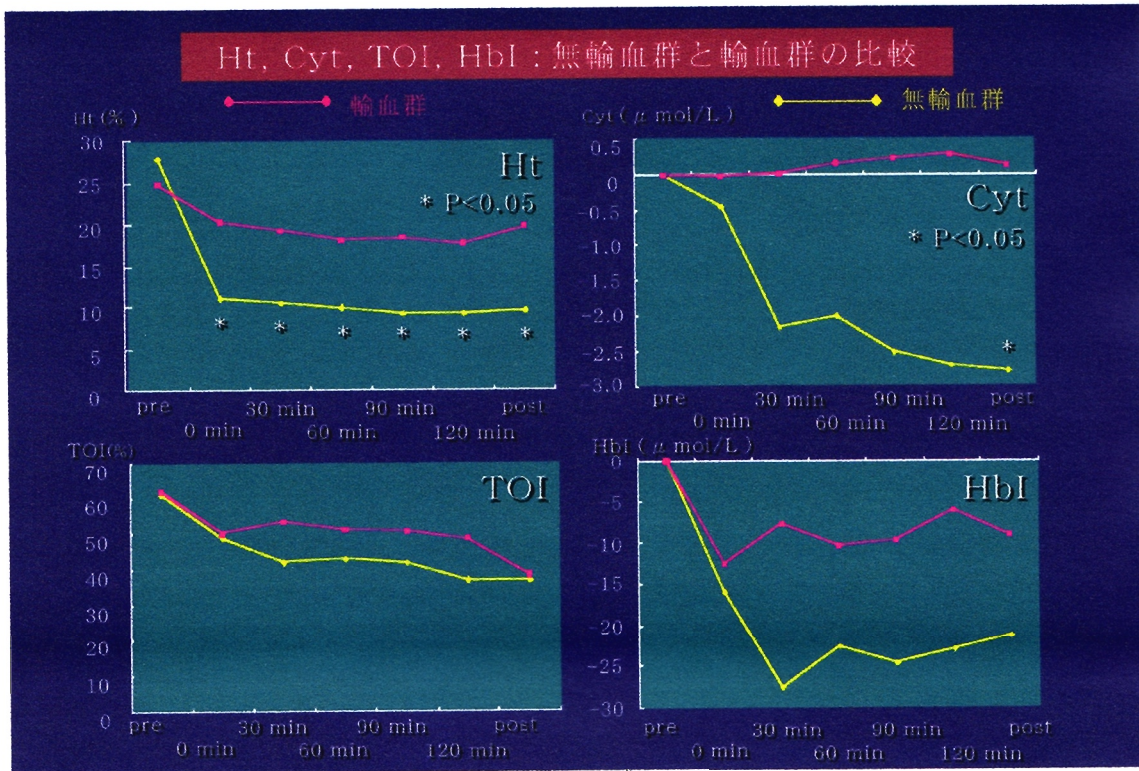
成人頭部	=	5.93	cm
新生児頭部	=	3.59	cm
(ウサギ頭部		5.0	cmと仮定)

A	: 検出光量	
C	: 濃度	[mol/L]
α	: モル吸光係数	[l/mol/cm]
d	: 距離	[cm]
p	: 光路長	[cm]

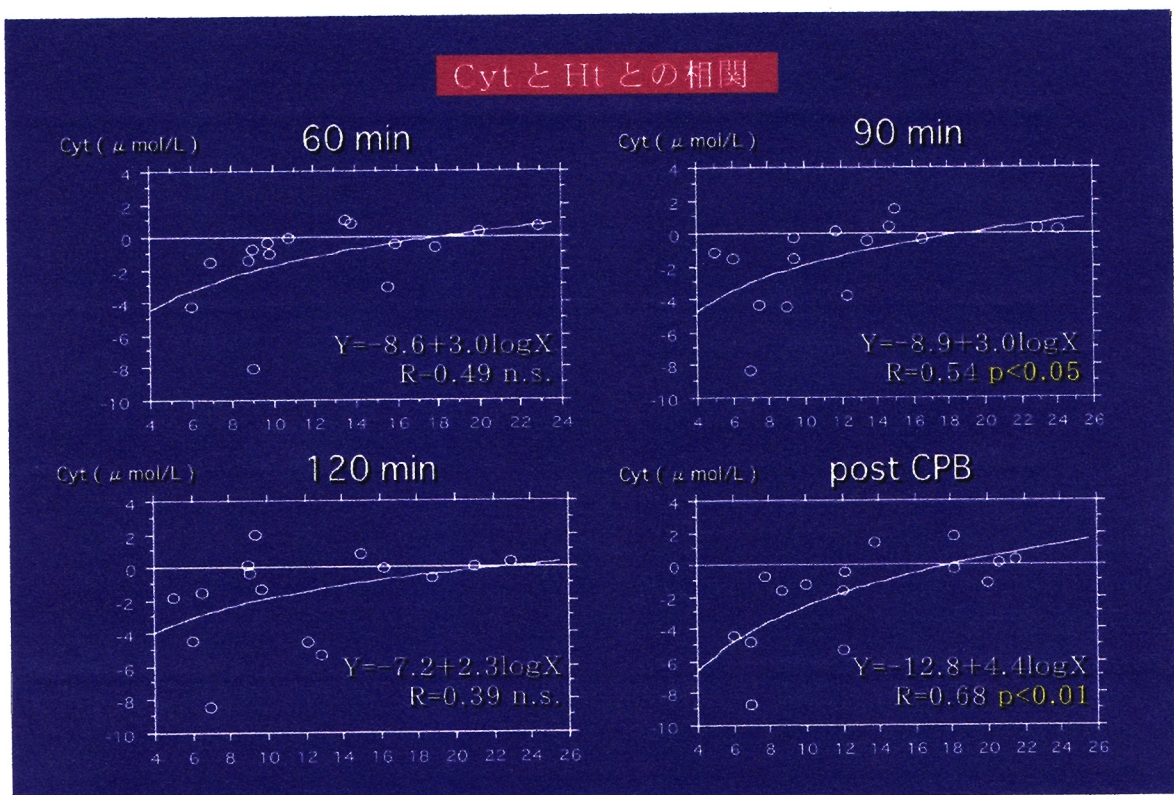
CPB 開始時, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分および離脱後 5 分のデータを 2 群間で比較し各時点での Ht との相関関係を検討した. 統計解析には 2 群間の比較に unpaired t-test を用いて $P < 0.05$ を統計学的有意差ありとした.

<結果>

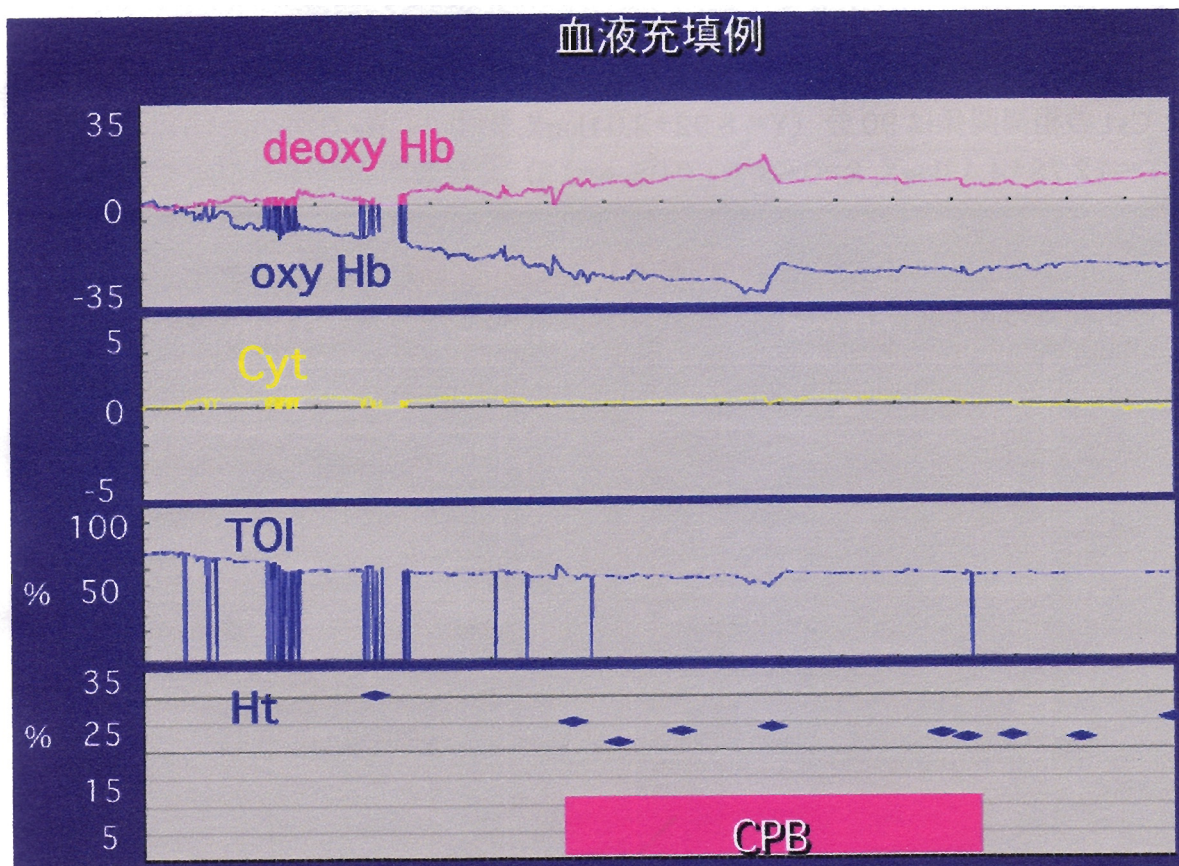
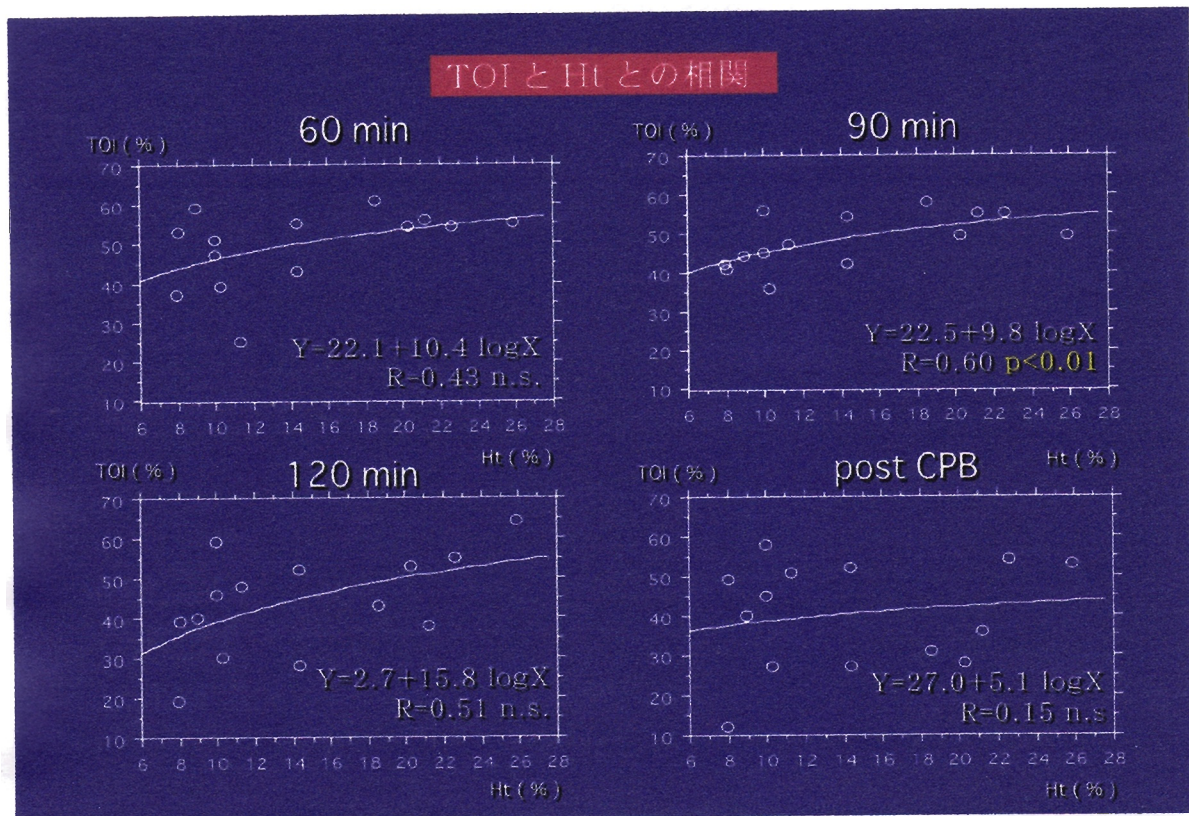
体重, CPB 開始前の Ht (27.8 ± 4.8 vs $24.8 \pm 3.5\%$, N.S.), TOI (61.3 ± 5.9 vs $62.2 \pm 4.7\%$, N.S.) に 2 群間での有意差はなかった. Ht は CPB 後の時点で A 群で有意に低かった. TOI は 2 群間全ての時点で有意差は認められなかったものの Cyt では A 群で低い傾向にあり 120 分では有意差を認めた (-2.69 ± 0.92 vs $0.29 \pm 0.43 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$).



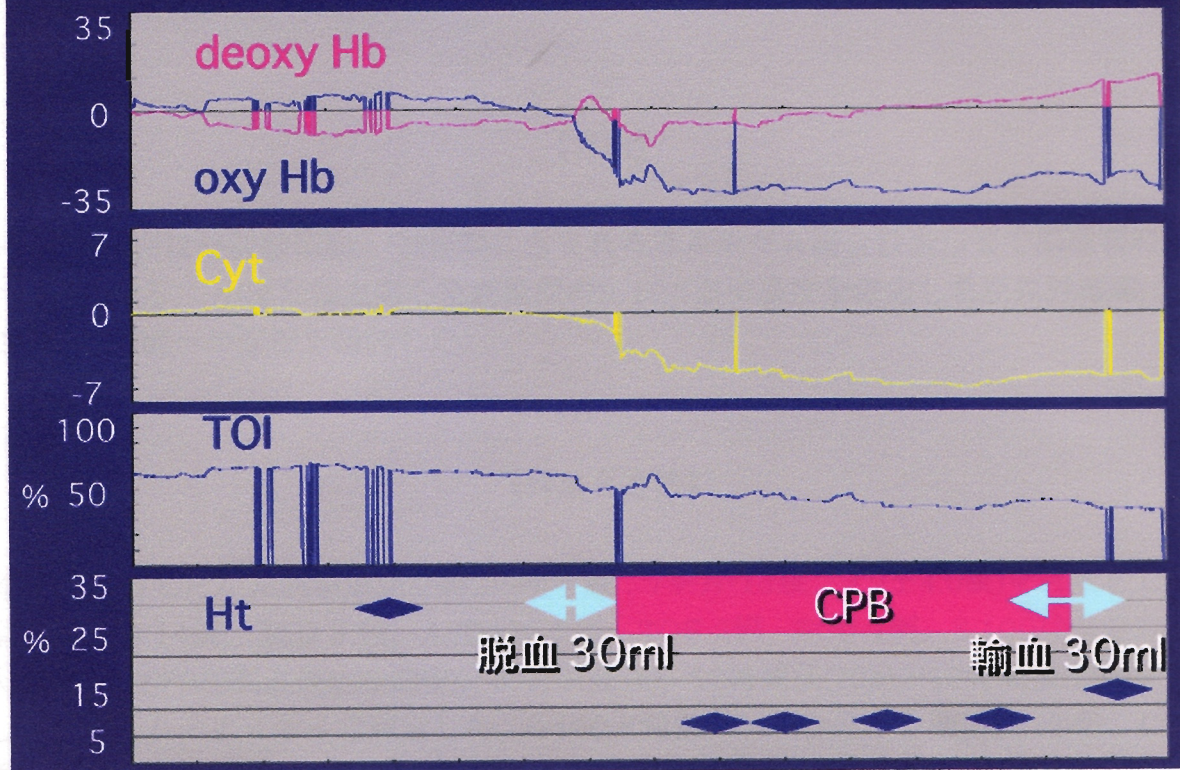
Ht と Cyt の相関関係は 90 分 ($Y = -8.92 + 3.04 \log X$, $R = 0.54$, $p < 0.05$, $n = 15$), 離脱後 5 分 ($Y = -12.78 + 4.43 \log X$, $R = 0.68$, $p < 0.05$, $n = 15$) で対数関数関係の相関を認めた.



また、HtとTOIは120分 ($Y=22.52+9.83X$, $R=0.60$, $P < 0.05$, $n=14$) でそれぞれ対数関数関係の相関を認めた。



無輸血体外循環例



<結論>

Cytは経時的な無輸血希釈体外循環による脳酸素代謝への影響を示した。本実験モデルにより希釈率、流量、温度等の因子をコントロールすることで希釈体外循環中の安全限界確立への可能性が示唆された。

小児無輸血開心術における血中S-100 β 蛋白に関する検討

丁 毅文 青木 満 今井康晴

【目的】

S-100 β 蛋白は神経膠細胞，神経鞘に含まれるカルシウム結合性蛋白質で脳障害時に血中出现する．小児無輸血開心術周術期のS-100血中濃度を測定し希釈体外循環(CPB)に伴う脳神経への影響を検討した．

【対象と方法】

当科で施行した小児無輸血開心術22例(年齢：7ヶ月-13歳， 3.9 ± 4.0 歳)を対象とした．症例はVSD 14例，ASD 3例，ASD+PS 2例，TOF 2例，ECD 1例．S-100は全身麻酔導入後(pre)，CPB離脱直後(postCPB)，6時間後(6h)，12時間後(12h)，18時間後(18h)に採血しラジオイムノアッセイで測定した．S-100と最低ヘマトクリット値(Ht)，年齢，CPB時間，大動脈遮断時間との関係を検討した．

【結果】

病院死亡なし．対象群中で最低Ht=9.6%を示したVSDの1例に術後一過性の痙攣発作を認めたが退院時に明かな神経症状は認めなかった．S-100は術前($0.29 \pm 0.35 \mu\text{g/L}$)に比しpostCPB($2.83 \pm 1.54 \mu\text{g/L}$)では全例で上昇しその後6h($0.80 \pm 0.98 \mu\text{g/L}$)，12h($0.64 \pm 0.88 \mu\text{g/L}$)，18h($0.76 \pm 1.36 \mu\text{g/L}$)で低下傾向を示したが痙攣発作を合併した1例を含む7例で再上昇を認めた．CPB中最低Htと6h($Y=6.3-1.9\log X$, $R=0.55$)，12h($Y=5.9-1.9\log X$, $R=0.60$)，18h($Y=9.8-3.2\log X$, $R=0.65$)のS-100との間に対数関数関係がありHtが低いほど6時間以後のS-100は高値であった．S-100と年齢，体外循環時間，大動脈遮断時間との間に有意な相関関係は認められなかった．

【結論】

S-100はCPB後有意に上昇しその後減少するが，Htが低いほどその後も高値を保つ傾向を認め希釈限界の指標となる可能性を示唆した．

キーワード S-100蛋白 無輸血手術 体外循環

新生児・乳児体外循環の問題点とその対策

血液洗浄濾過, pH strategy等, 補助手段の検討

東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器小児外科

青木 満、今井康晴

【目的】

新生児・乳児の開心術では体外循環が術後急性期のMortality, Morbidityに与える影響は大きく、さらに改善が望まれる。新生児・乳児体外循環の問題点と、その対策として最近導入した血液洗浄濾過、pH strategy等、補助手段の効果を検討した。

【対象・方法】

1992年-1994年7月に当教室で60分以上体外循環を用い循環停止を併用しなかった先天性心疾患開心術585例において、体外循環中の尿量 (/kg/hr)、代謝性acidosisの補正に要したMeylon量 (/kg)を良好な体外循環の指標とし、これらの因子に充填血の洗浄濾過の有無、体外循環中の限外濾過量 (0 - 13,500 ml)、CPD血使用量 (0 - 6,000 ml)、咽頭温 (16 - 35 °C) 低体温中のpH strategy (37 °CでのpH 7.11-7.76、PCO₂ 13-9 mmHg)、Hematocrit (14-47%)、灌流量 (1.07-3.83 l/min/m²BSA)、拍動流の有無等の体外循環中の制御可能な因子が及ぼす影響を分散分析、多変量回帰を用い解析した。さらに年齢別に新生児群 (60例)、乳児群 (134例)、小児群 (391例) で比較した。

【結果】

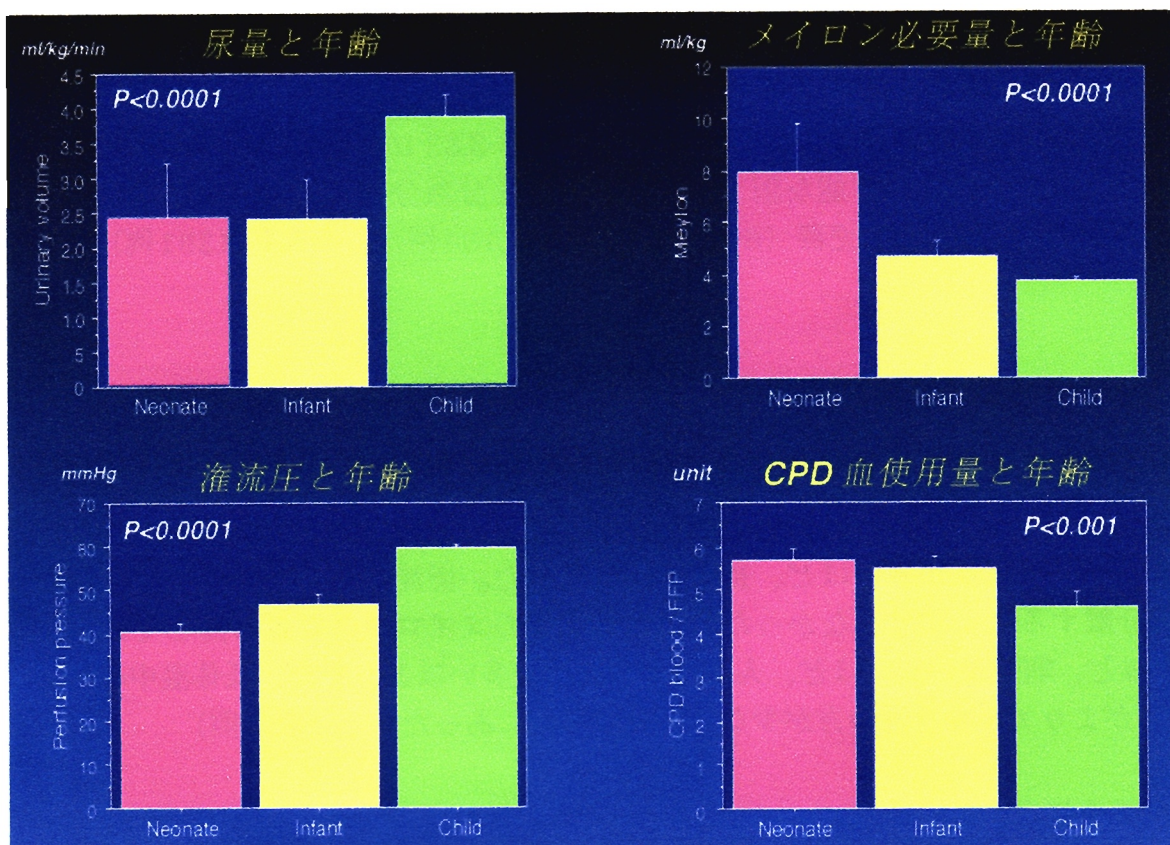
多変量回帰の結果、体外循環中の尿量に関しては、灌流圧が高いほど、咽頭温が低いほど、充填血の洗浄濾過を行った方が、また体外循環中のCPD血使用量が少ないほど、人工心肺灌流量が多いほど、良い傾向があった。灌流圧と年齢は強い相関があり影響を分離することができなかった。体外循環中のメイロン必要量に関しては、年齢が高いほど、咽頭温が高いほど、人工心肺灌流量が多いほど、また、低体温中の pH strategyがよりアルカリ性の方が少なく、良い傾向にあった。(下表参照)

尿量を規定する因子		p value
年齢	高いほど多い	p<0.0001
灌流圧	高いほど多い	p<0.0001
灌流量	多いほど多い	p<0.0001
充填血洗浄濾過	行った方が多い	p=0.004
CPD血使用量	少ないほど多い	p=0.011

Meylon必要量を規定する因子		p value
年齢	高いほど少ない	$p < 0.0001$
灌流量	多いほど少ない	$p < 0.0001$
CPD血使用量	少ないほど少ない	$p = 0.011$
pH strategy	よりalkalineの方が少ない	$p = 0.0016$

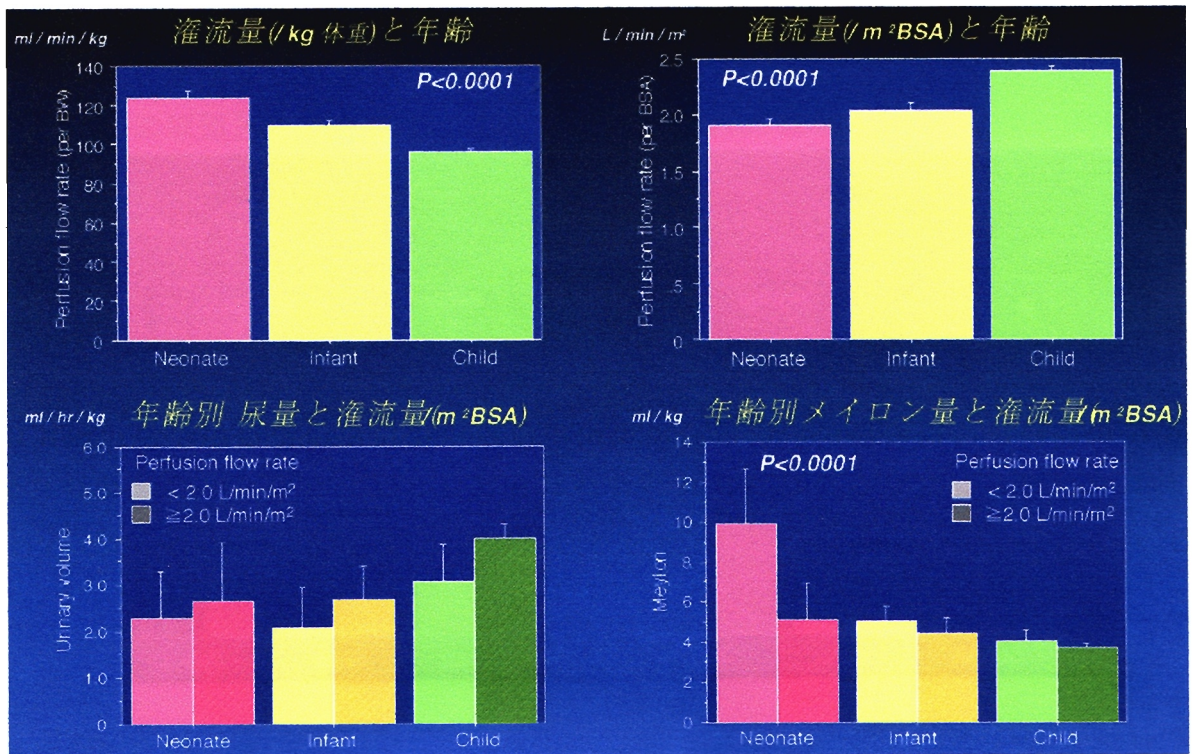
新生児群のみで見ると他の年齢群と比べ尿量・Meylon必要量に対するCPD血使用量の影響が強く、充填血洗浄濾過の効果やpH strategyの影響は有意ではなかった。灌流量は、低年齢症例で体重あたりでは多いが体表面積あたりで見ると有意に低値であり ($p < 0.0001$)、灌流圧も低く ($p < 0.0001$)、これが尿量が少なくMeylon必要量が多い原因の一つと考えられた。

これらの結果をふまえ、さらに年齢別に各因子のおよぼす影響を検討した。尿量と年齢との関係を見ると小児群に比して新生児・乳児群で明らかに少なく、メイロンの必要量も新生児群で多くなっていた。また、下段に示すように新生児・乳児群では灌流圧が低く、CPD血使用量が多い傾向にあり、関連が示唆された。(下図参照、グラフ赤は新生児、黄色は乳児、緑は小児群を示す。)

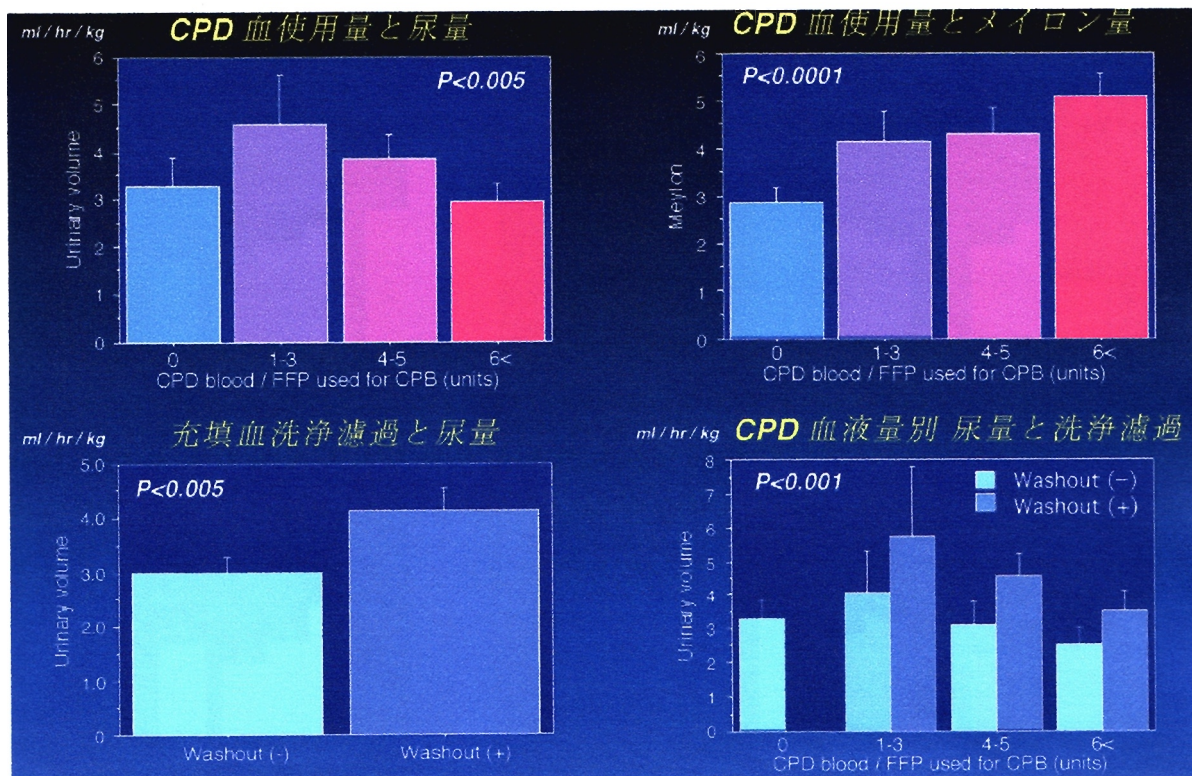


体重あたりでは灌流量は低年齢群で多い傾向にあったが、体表面積あたりで見ると新生児・乳児群で低い傾向にあり、これが灌流圧が低い原因の一つと考えられた。年齢別に灌流量が体表面積あたり $21/\text{min}$ 以下の群とそれ以上の群とで尿量を比較すると、各年齢層で灌流量が多い群で多い傾向があり、メイロン必要量では新生児におい

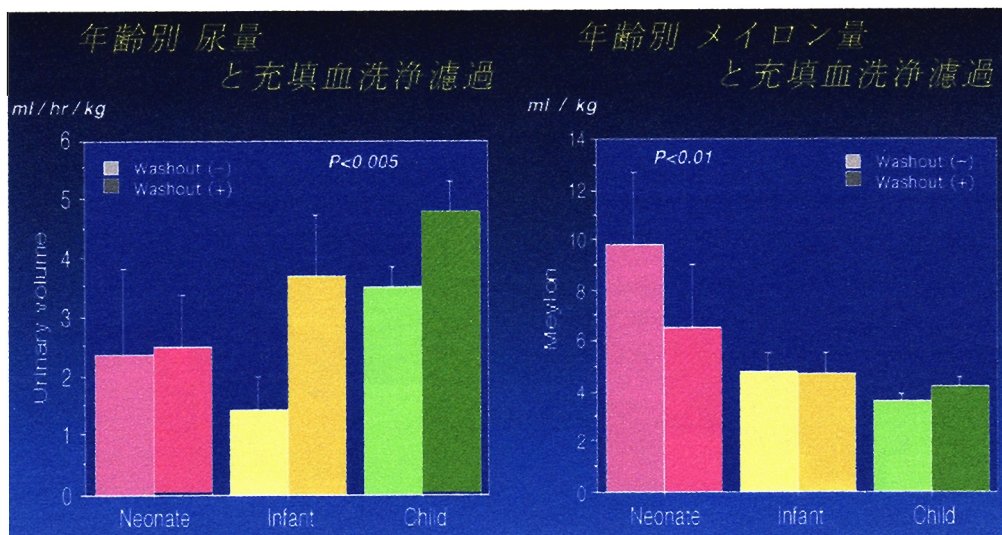
て灌流量が多い群で少ない傾向があった。(下図、赤:新生児、黄色:乳児、緑:小児群)



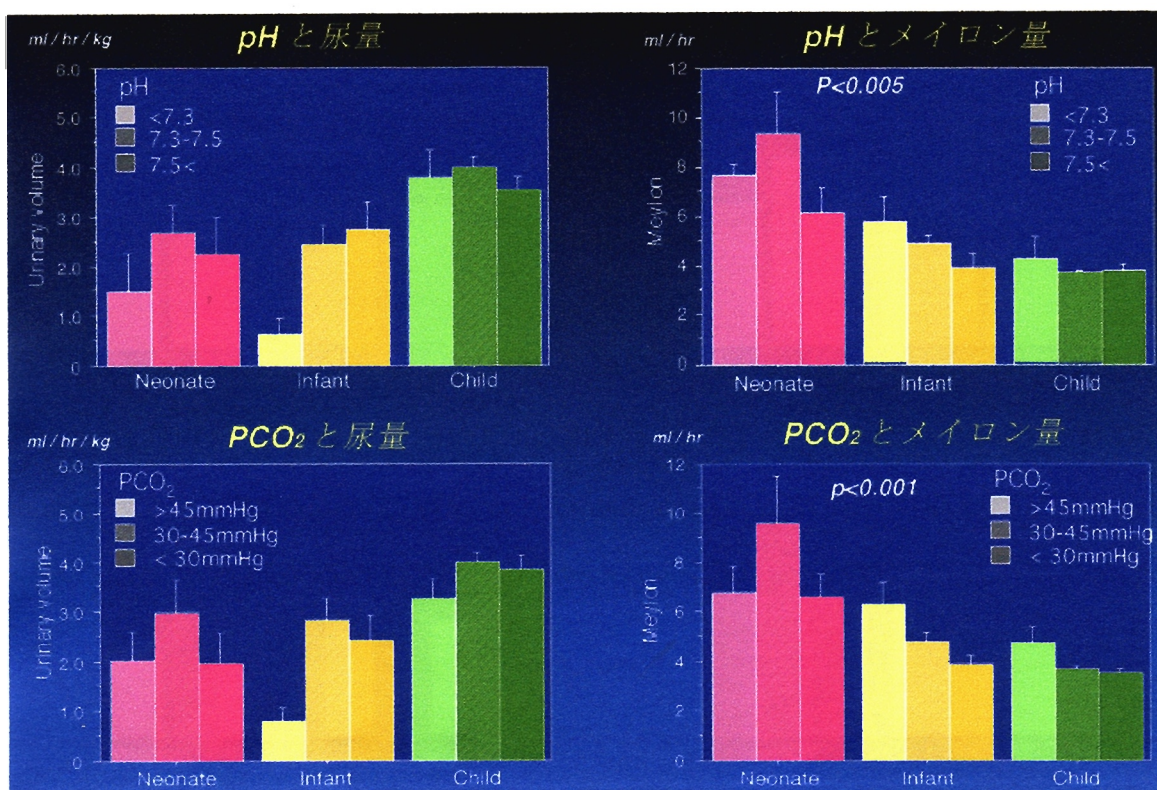
CPD血使用量と尿量・メイロン量との関係を見るとCPD血使用量が多いほど尿量が少なく、メイロン必要量が多い傾向を認めた。CPD血充填に対する洗浄濾過の効果を尿量で見ると、洗浄濾過群が有意に良好だった。しかし、洗浄濾過を施行してもCPD血使用量が多いほど尿量が少なくなる傾向あった。(下図)



年齢別に充填血洗浄濾過の効果を見ると、乳児群・小児群では洗浄濾過群で尿量が増加していたが、新生児群では有意差がなかった。メイロン量に関しては乳児群・小児群ではもともと少ないためか有意差はなく、新生児群では洗浄濾過により減少した。(下図)



低体温中のpH strategyの影響をみると、37° で測定したpHと尿量・メイロン量との関係をpHを7.3, 7.5で区切り3群で比較すると、新生児・乳児群ではpH7.3以上で尿量が多く、メイロン量もpH7.5以上で少ない傾向にあった。PCO₂についても、同様に45, 30mmHgで区切り3群で比較すると、新生児群ではPCO₂ 30-45mmHgで、乳児・小児群ではPCO₂ 30 mmHg以下で尿量が多く、メイロン量もPCO₂ 30 mmHg以下で少ない傾向にあった。



【結論】

- 1 新生児・乳児群は、小児群に比較して尿量が少なく、メイロン必要量が多い傾向にあった。その原因として、灌流量が少ないこと、CPD血使用量が多いことが考えられた。
2. CPD血使用に対して、乳児群では充填血洗浄濾過が有効でしたが、新生児群では効果が少なく、さらに回路充填量の減少の努力が必要と思われた。
3. 新生児では、灌流圧が低く代謝性acidosisが進行しやすいため、より高流量の拍動流送血で、低体温時のpH管理はalpha statが望ましいと思われた。

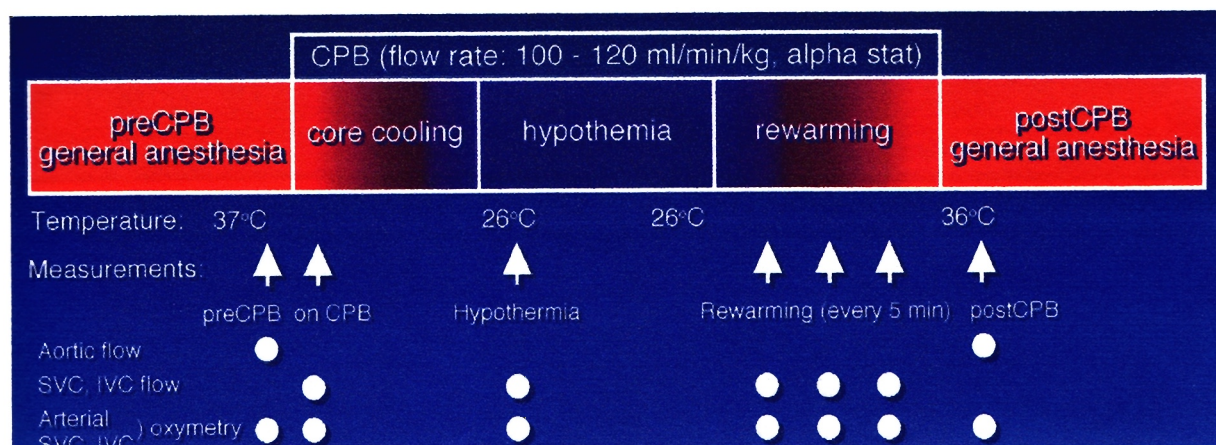
【目的】

開心術中の輸血合併症の認識から乳児領域まで無輸血開心術の適応が拡大されているが、血液希釈による酸素運搬能の低下による合併症、特に中枢神経障害が懸念される。我々は、この酸素運搬能低下が脳血流増加により代償されうることを報告したが、今回、体外循環中のpH strategyがこの代償機転に及ぼす影響を検討した。

【対象・方法】

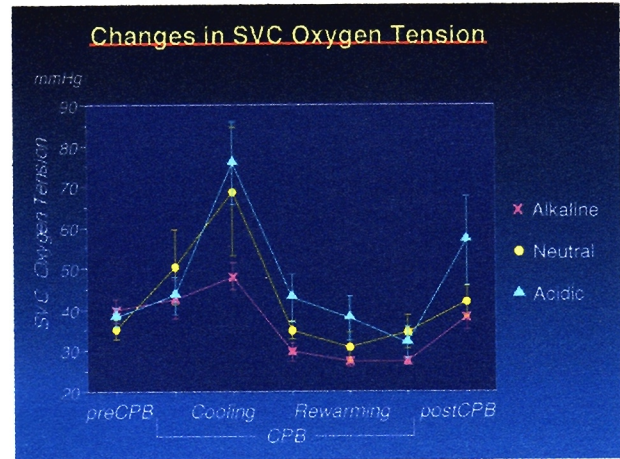
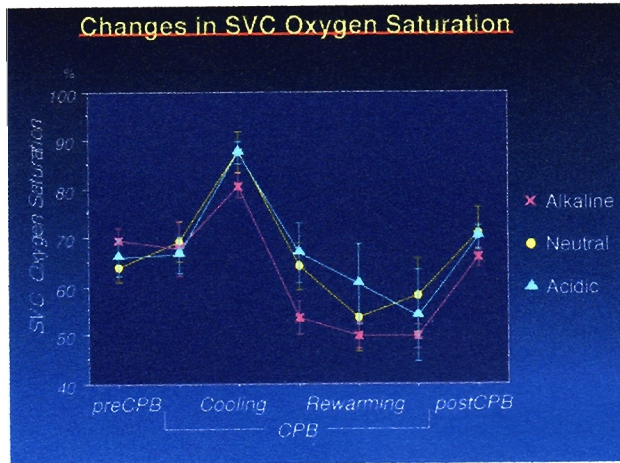
乳児・小児開心術49例（体重4.7～22.5kg、体外循環中 Hb3.5-11.5 mg/dl）を対象に、低体温（26°）体外循環中、復温中（灌流量100ml/min/kg）の動脈血pH、PCO2（37° C測定値）によってalkaline（pH>7.45, PCO2<35mmHg）、neutral（pH=7.45-7.35, PCO2=35-45mmHg）、acidic（pH<7.35, PCO2>45mmHg）の3群に分け、脳血流を反映する上大静脈の血流量（電磁流量計による）、酸素分圧（PvO2svc）および飽和度(SvO2svc)を測定分析した。

測定プロトコール

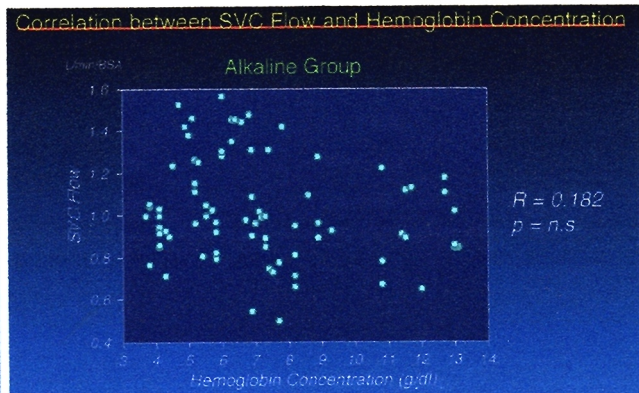
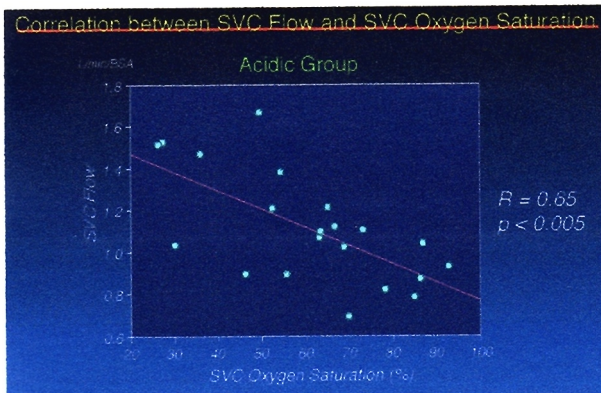
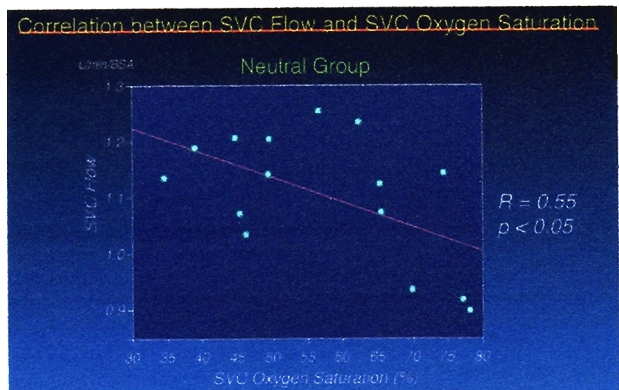
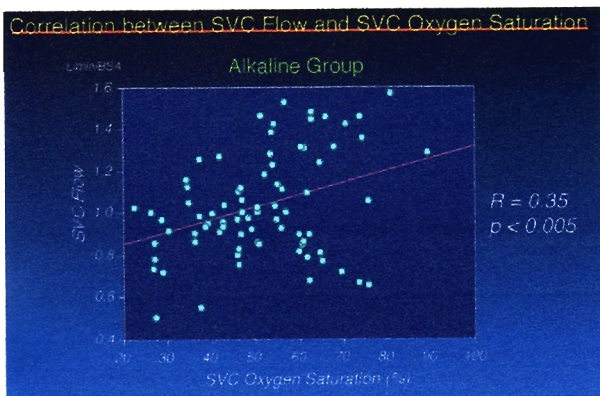


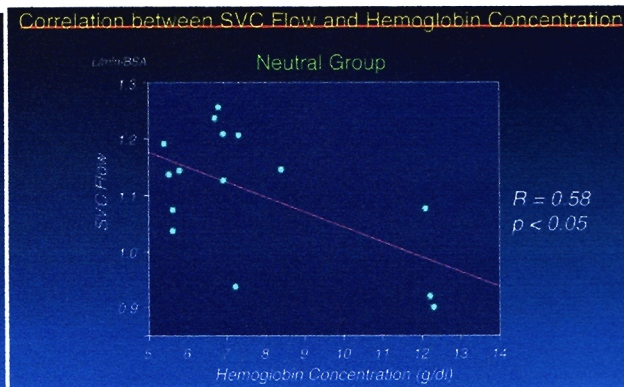
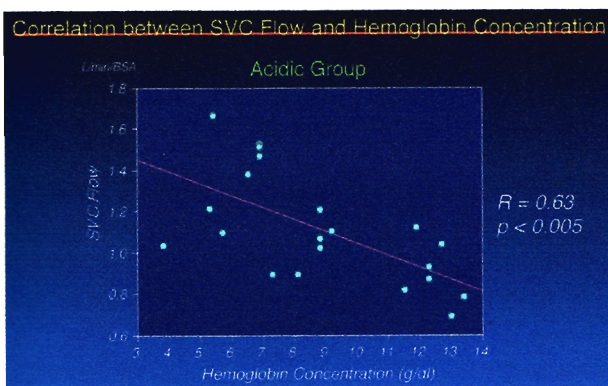
【結果】

低体温体外循環中のSVC血流量は有意にacidic群で多くalkaline群で少なかった。それを反映してSVCの酸素飽和度・分圧は有意にacidic群で高くalkaline群で低かった。(下図)

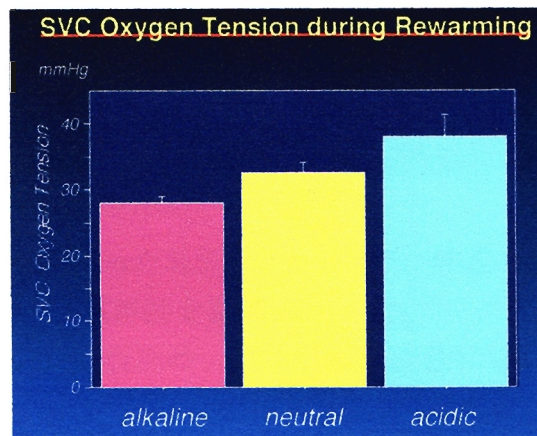
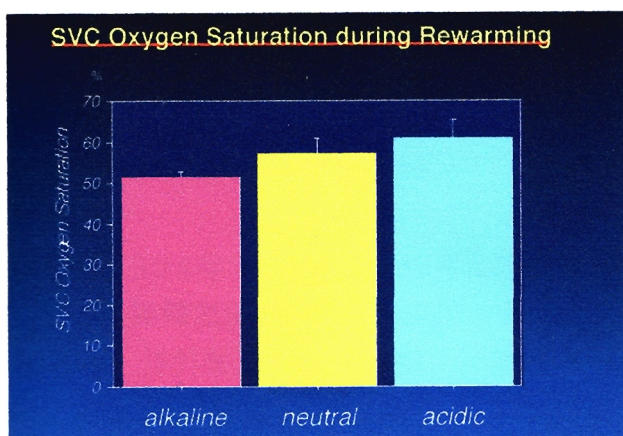


復温に伴い、acidic群とneutral群ではSVC血流量はSvO₂svc, Hbと有意な相関（低いほど多い; acidic: $r=0.60, 0.56$; neutral: $R=0.45, 0.53$ ）を示し、autoregulationの存在を示唆したが、alkaline群では相関がなくautoregulationの障害を示唆した。(下図)





復温中のSvO₂svc、PvO₂svcはalkaline群で有意に低値であり、この差は特にPvO₂svcで著明であった（SvO₂svc平均値：acidic: 62; neutral: 59; alkaline: 51%、PvO₂svc平均値：acidic: 58; neutral: 48; alkaline: 43mmHg）。（下図）



【結論】

SVCの血流量, SVO₂, PvO₂の変化から見て、PCO₂によりpHをacidicからneutralに保てば脳酸素消費量が増加する復温時に脳血流増加によって血液希釈による酸素運搬能低下が代償されるが、alkalineとするとこの代償機転が働かず血液希釈によって脳酸素需要・供給バランスがくずれる危険がある。また、alkalosisではさらにHemoglobin解離曲線の左方移動により組織のhypoxiaを助長する可能性がある。従って、高度の血液希釈がおこる乳児の無輸血体外循環中のpH strategyはneutralからacidicが望ましい。

酸素需要・供給バランスと血流分布から見た小児無輸血開心術の安全性

東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器小児外科

青木 満、今井康晴

【目的】

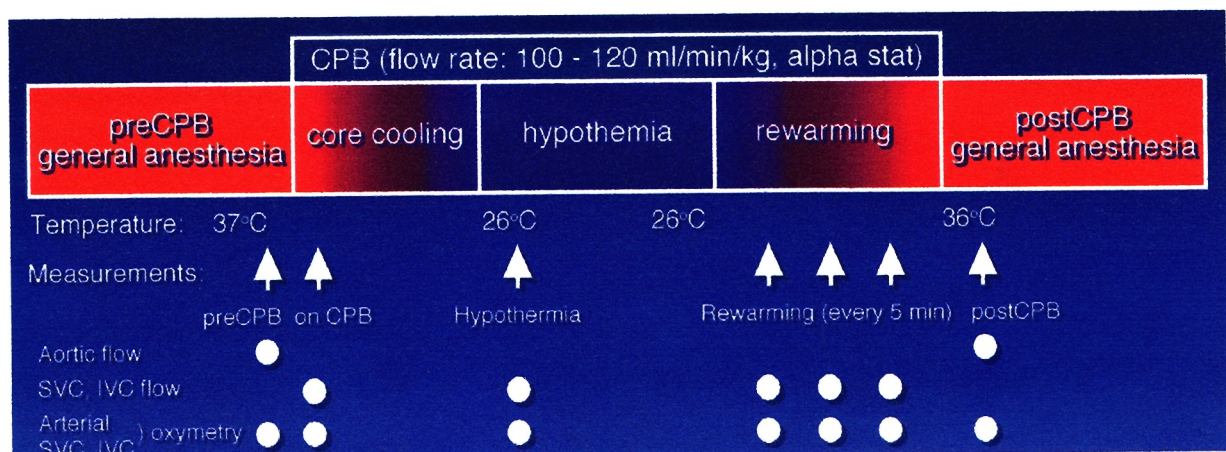
新生児・乳児における体外循環中のCPD血使用が心・肺・腎機能低下を来することが報告され、また輸血による感染症のリスクが依然として解決されていないため、無輸血開心術が、低体重症例にも適応が拡大されている。しかし、血液希釈による酸素運搬能の低下等による種々の合併症が懸念される。今回我々は無輸血体外循環中の血液希釈の安全性を明らかにすることを目的とし、血液希釈が及ぼす脳を主体とするSVC領域、腎・腹腔臓器を反映したIVC領域別の酸素需要・供給バランスに対する影響を分析した。

【対象・方法】

対象は1994年7月から1996年6月に開心根治術を行った乳児・小児3例で、体重4.7～22.5kg、無輸血30例で、輸血8例を含む。全例で後中枢神経を認めなかった。

方法は、体外循環（CPB）前、開始直後、低体温時、復温時、および離脱直後に電磁流量計による上大静脈(SVC)と下大静脈(IVC)の血流量（指す）あるいは大動脈血流量と血液ガス・酸素飽和度を測定した。

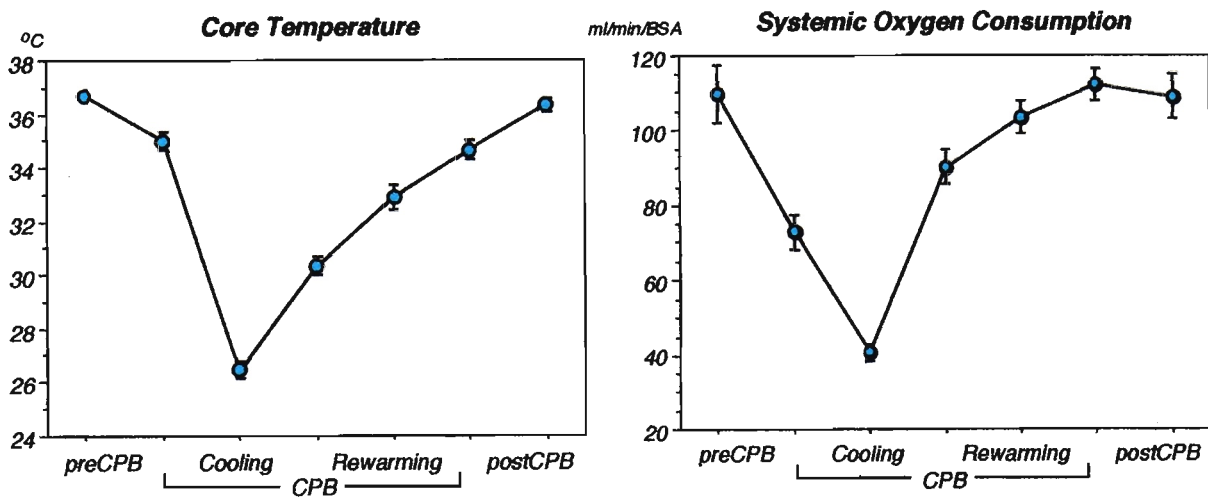
人工心肺灌流量は100-120ml/min/kgとし、pH managementは基本的にはalpha statとした。



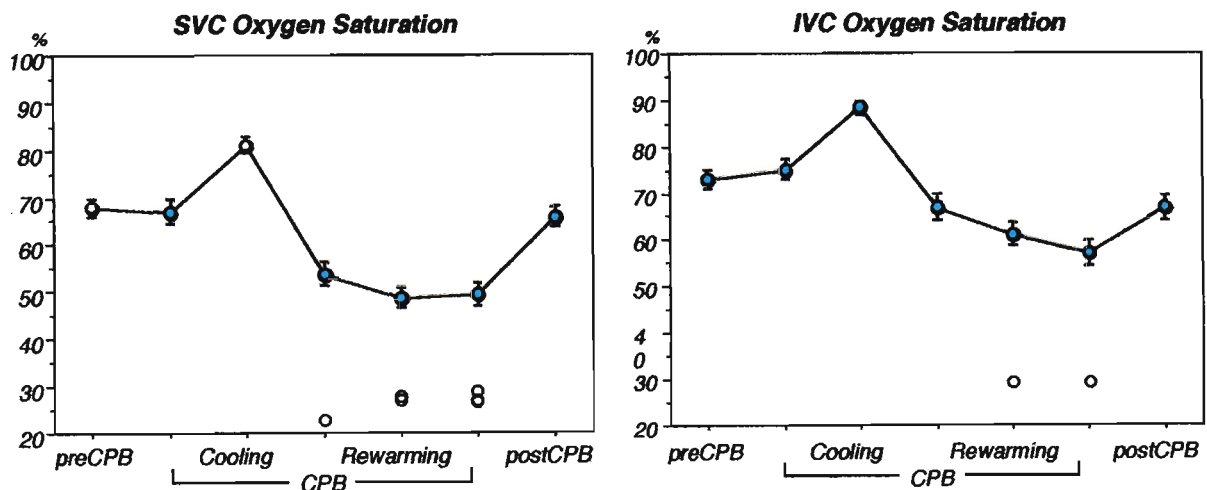
【結果】

人工心肺灌流量は体外循環前後の大動脈血流量より若干少ないものの体表面積当たりで約2.2l/minで温度に関係なくほぼ一定であった。ヘモグロビン値は術前12-13g/dlで、無輸血例では体外循環（CPB）開始とともに平均6、最低症例で3.7まで低下した。血液希釈の影響については輸血使用の有無の比較ではなく、ヘモグロビン値との相関で評価した。

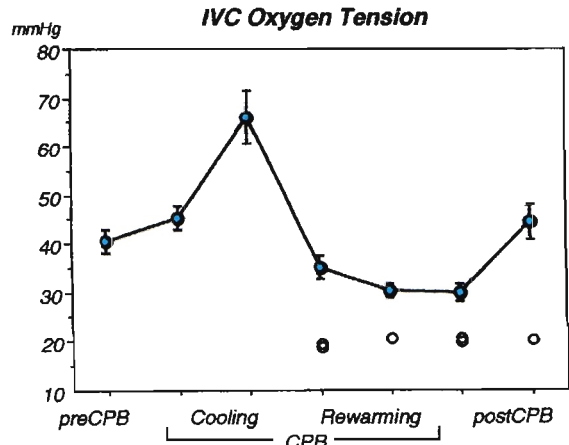
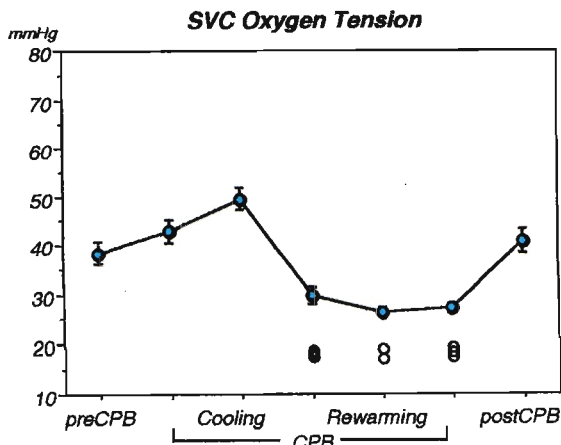
中枢温は体外循環開始直後から充填液の温度の影響で軽度低下し、Core coolingにより26度前後まで下降した。加温開始後通常15-20分、34-35度で体外循環から離脱した。中枢温の変化に平行して酸素消費量の低下が認められた。SVC、IVC領域別酸素消費量も同様な変化を示した。



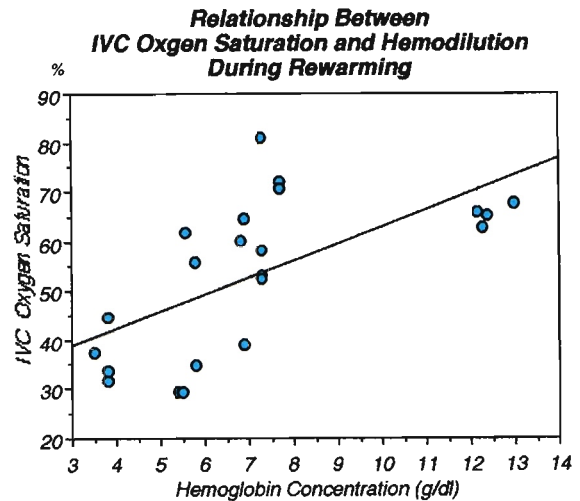
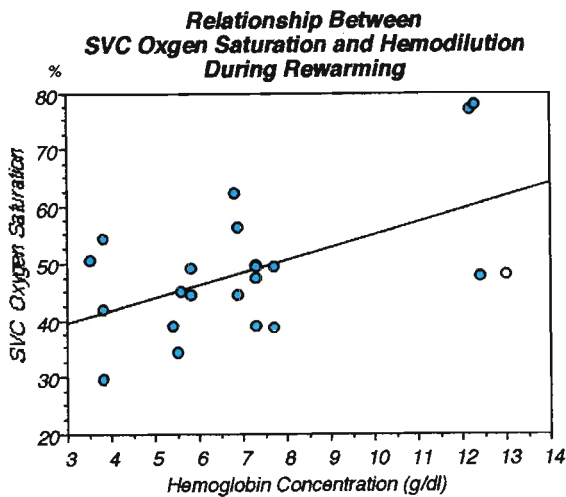
SVC、IVC領域別静脈血酸素飽和度。低体温時には酸素消費量の低下を反映して静脈血酸素飽和度の上昇を認め、復温時に低下した。下図の丸で示す30%以下の著しい低下を認めた症例はSVCで6例、IVCで2例でいずれも復温中であった。



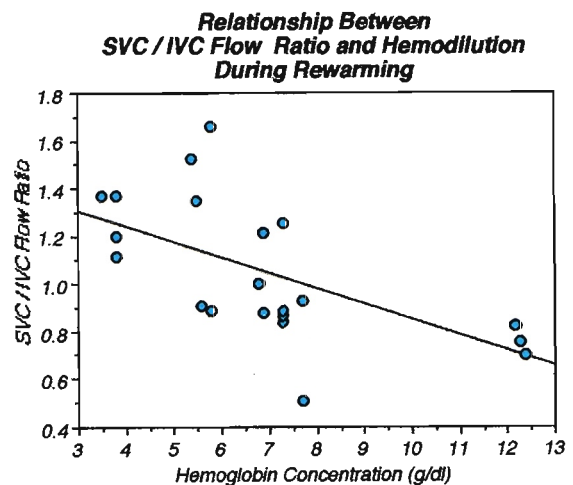
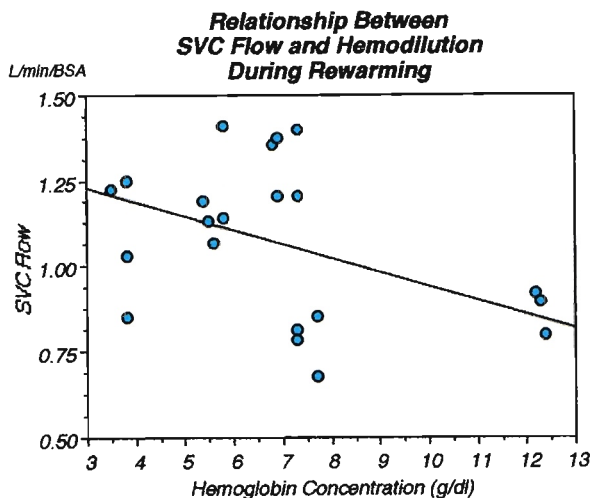
この変化をを静脈血酸素分圧で見ると、SVC領域で赤丸で示す8例が脳波の徐波化・中枢神経症状が出現するとされる20mmHg未満を示し、脳組織の hypoxia が示唆された。



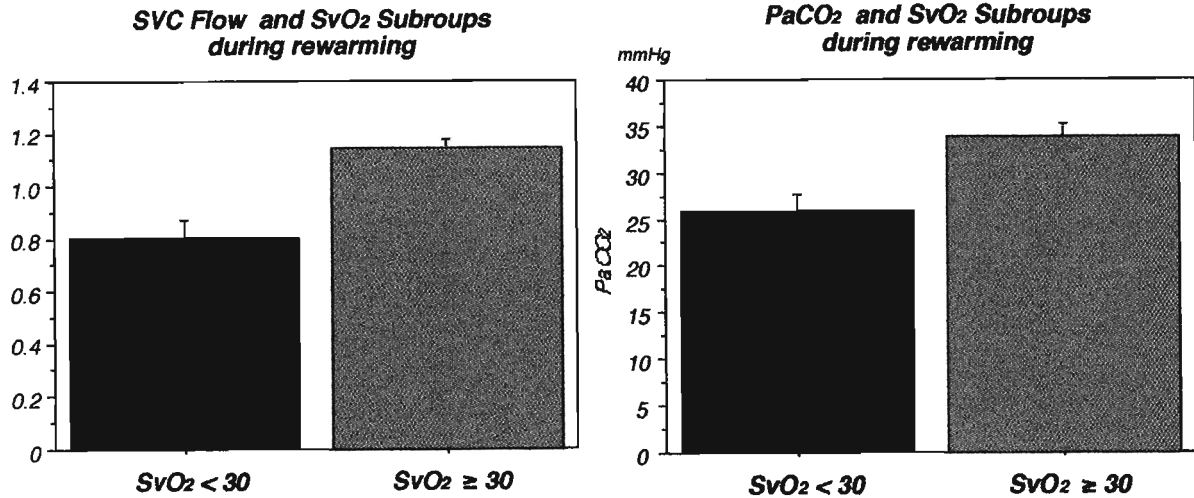
この復温時の静脈血酸素飽和度の低下と血液希釈の程度との関連を見ると、ヘモグロビン濃度と静脈血酸素飽和度との間に、ヘモグロビン濃度が薄いほど静脈血酸素飽和度が低いという相関関係を認め、血液希釈の強い症例で組織の hypoxia の危険が高いと考えられた。



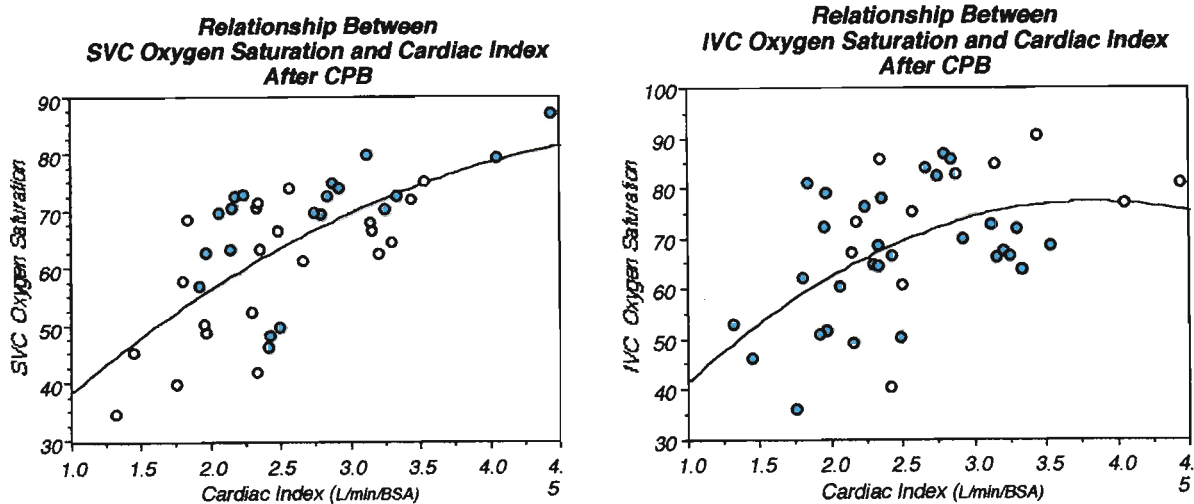
復温時のSVC領域の血流量と血液希釈との関連をみると、ヘモグロビン濃度と血流量との間に $R = -0.52$, $p < 0.05$ の負の相関関係を認め、脳血流量の autoregulation を示唆した。一方、人工心肺中は送血流量が一定であるため、このSVC領域の血流増加はIVC領域の血流減少を惹起することが、SVC / IVC の血流比と血液希釈程度の関係から示された。



したがって、血液希釈による酸素運搬量の低下は脳血流量のautoregulationに部分的に代償されるものの、SVC領域の静脈酸素分圧30%以下の著しい低下を認めた群では他の症例に比べ有意にSVC領域の血流が低下していた。低炭酸ガス血症とアルカローシスは脳血流量を減少させるが、血液希釈がヘモグロビンで8mg/dlの症例で見るとSVC領域の静脈酸素分圧の著しい低下を認めた群で有意に人工心肺復温中のPaCO₂が低い傾向を認めた。また、血液希釈を代償する脳血流量のautoregulationは、PaCO₂が30mmHg以下の症例のみでは明かではなかった。



CPB離脱直後、回路血の返血前も血液希釈が強く危険な時期と考えられるが、この時期の静脈酸素分圧は心機能の影響うけ、心拍出量の良好な症例で高い傾向を認めた。



【結論】

血液希釈による酸素運搬量の低下は脳血流量のautoregulationに部分的に代償されるものの、極端なhypocarbica、SVC脱血管の位置の不良等で脳血流量が制限されると、脳波の徐波化・中枢神経症状が出現するとされる領域まで脳静脈酸素分圧が低下する症例があり注意が必要と思われた。脳静脈酸素分圧が低下には血液希釈度以外の因子である体温、

麻酔深度、灌流量の関与も考えられCPB開始直後・復温中は注意が必要であり、近赤外線モニター等によるモニタリングが有用と考えられました。また、無血体外循環の適応を考える際に体重、出血とともにCPB離脱直後の心機能も重要な因子であり、脳血流の代償性増加のためI V C 領域の血流量低下が起こるため、術後心機能が不良な症例ではLOS・腎不全に注意する必要があると思われた。

小児無輸血開心術 — 適応拡大の問題点とその対策

東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器小児外科
青木 満、今井康晴

【目的】

体外循環中のCPD血使用に伴う弊害が肝炎等の感染のみにとどまらず、術直後の心・肺・腎機能低下を招くことが報告されている。我々はそのために人工心肺充填血の洗浄濾過とともに無輸血開心術の適応拡大に努めてきた。

無輸血開心術適応拡大の問題点とその対策を検討し、明らかにすることを目的とした。

【対象】

1994年1月から1994年1月に胸骨正中切開にて無輸血体外循環を行った小児53例(体重6.3～53kg)を対象とした。疾患別年齢・体重・体外循環時間を表に示す。

Diagnosis	N	Age in years	Weight in kg	CPB time in min
VSD	38	0.9 - 13.9 (6.8)	7.6 - 53 (20)	58 - 171 (85)
TF	8	2.7 - 14.9 (4.0)	13 - 36 (15)	82 - 234 (138)
incomplete ECD	3	5.1 - 10.2 (8.3)	19 - 32 (23)	98 - 144 (124)
ASD+PDA	1	4.7	14	43
CoA+VSD (s/p SFA+PAB)	1	0.6	6.3	75
Coronary A-V fistula	1	8.0	31	88
MR	1	13.2	40	146
Total	53	0.6 - 14.9 (6.7)	6.3 - 53 (19.5)	43 - 234 (93)

【方法】

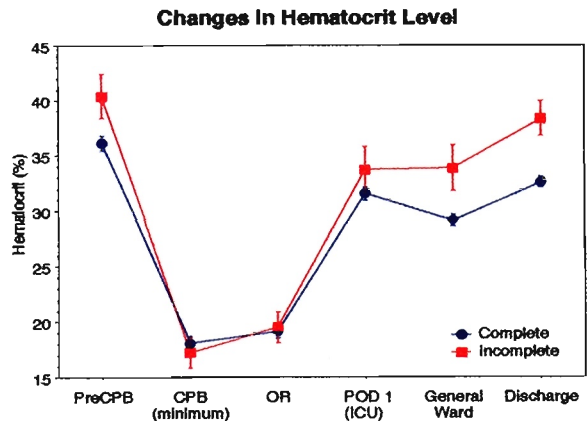
これらの症例の術中術後経過を調査し、合併症との関連を調べた。また、18例において体外循環中および離脱直後の上大静脈 (SVC)、下大静脈 (IVC) の血流量・酸素飽和度を測定し、血液希釈が酸素の需要・供給バランスに及ぼす影響を分析した。

【結果】

対象53例中41例(77%)は、無輸血のまま退院しえた。平均入院期間は19日, 最小体重例7.6kgであった。体外循環離脱後に輸血を施行した12例の施行理由は手術に関連した出血9例、ヘマトクリット低下2例、心タンポナーデのための再手術1例であった。無輸血のまま退院した41例をComplete群、輸血を施行した12例をIncomplete群とした。

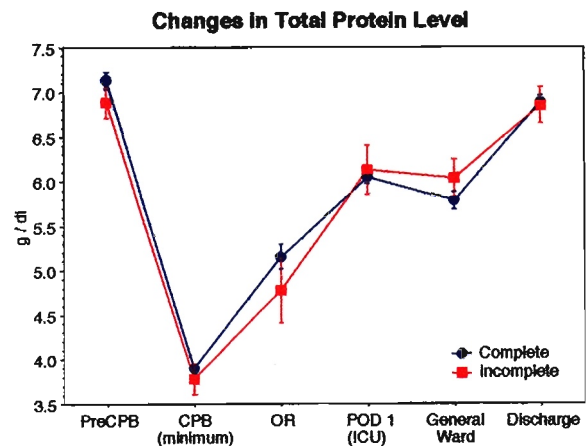
1. ヘマトクリットの推移

体外循環中のヘマトクリット値は平均18%で、最低値は11、ヘモグロビン値で3.9mg/dlであった。自己血返血後はComplete群でヘマトクリット平均32、最低値は21、ヘモグロビン値で6.6mg/dl、退院時はヘマトクリット平均33、最低27、ヘモグロビン値で8.7mg/dlまで回復した。



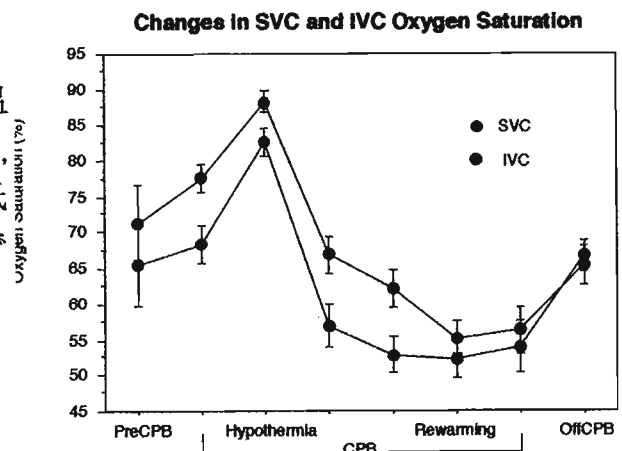
2. 血清蛋白値の推移

血清蛋白値は、体外循環中平均3.9g/dlで、最低値は2.8g/dlであった。自己血返血後はComplete群で平均6.1g/dl、最低値は5.3g/dl、退院時は平均6.9g/dl、最低6.0g/dlまで回復した。



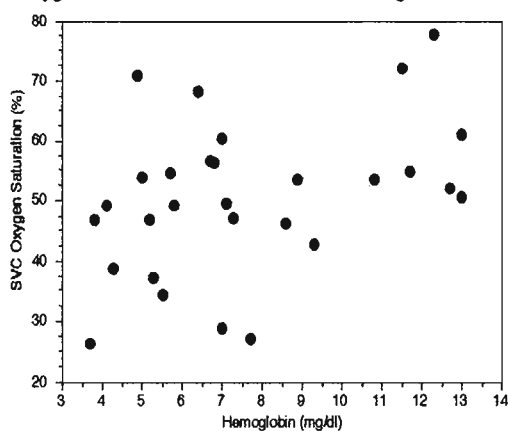
3. 静脈血酸素飽和度の推移

体外循環中の静脈血酸素飽和度は、低体温時(平均26.1度)には平均SVC 83.2%、IVC88.0%であったが、復温過程で著名に低下し最低値は平均SVC45.3%、IVC49.0%であった。

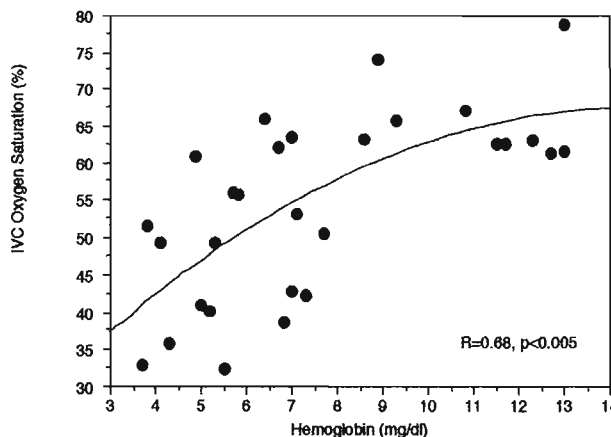


血液希釈の程度とSVCのSVO₂の低下度とは相関がなかったが、IVC領域では血液希釈の程度とSVO₂の低下度との間に正の相関を認めた。これは、血液希釈程度が高いほど復温過程でSVC血流量が増加しIVC血流量が減少する傾向にあったためと考えられた。

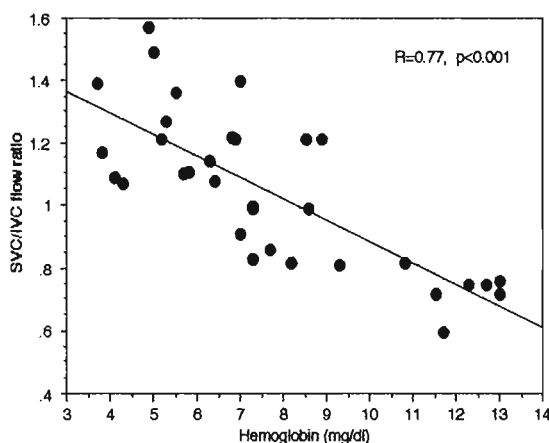
SVC Oxygen Saturation and Hemodilution During CPB Rewarming



IVC Oxygen Saturation and Hemodilution During CPB Rewarming



SVC/IVC Flow Ratio and Hemodilution During CPB Rewarming



4. 無輸血手術観血に関する因子

Complete群とIncomplete群で輸血が必要となった原因と関連すると思われる因子を比較すると、術中およびICUでの出血量、体外循環時間、ファロー四徴症の診断、体重に有意差が認められたが、血液希釈度を表す輸血施行前のヘマトクリット値には差が見られなかった。

Factors associated with freedom from blood transfusion after CPB.

Factors	Complete	Incomplete	p value
Bleeding in OR (ml/kg)	6.9 ± 4.4	15.3 ± 13.9	<0.005
Bleeding in ICU (ml/kg)	7.6 ± 4.2	21.5 ± 13.2	<0.001
CPB time (min)	94 ± 30	121 ± 52	<0.05
TF vs. others	2 / 41	5 / 12	< 0.005
Body weight	25.7 ± 11.9	17.4 ± 9.4	<0.05
Hematocrit during CPB	18.2 ± 3.3	17.3 ± 4.3	n. s.
Hematocrit in OR	19.3 ± 3.8	19.6 ± 4.5	n. s.

5. 術後合併症

合併症としては23例(43%)で術後1～3週間にエコー上心嚢液貯溜を認め、4例(7.5%)でタンポナーデ症状のためドレナージ術を要し、同時期の輸血開心術症例でのドレナージ術施行率252例中0例(0%)と比較して多かった。

【結論】

体外循環充填量の減少は無輸血開心術の適応拡大に重要であり、今回の研究過程でも900mlから500mlまで減少させた結果、体重6.5kgまで無輸血体外循環が可能であった。酸素の需要・供給バランスからみると、体外循環中はヘマトクリット10%、ヘモグロビン4mg/dl程度まで可能と思われた。しかし、術後回復期には心嚢液貯溜による遅延型タンポナーデに注意し、厳重な水分バランス管理が必要である。

さらに充填量の減少に努力することによって、症例を選べば体重5kg程度まで無輸血開心術が可能と思われた。

無輸血開心術の完結には十分な止血と良好な術後血行動態が重要であるので、疾患の重症度・術式の複雑度などを考慮し、症例を選択する必要があると思われた。

小児無輸血開心術の適応基準の確立には、無輸血開心術による利益と危険度をさらに明らかにする必要がある。

論文要旨

【目的】 体外循環(以下CPB)時、血液と体外循環回路内面の接触が、キニン-カリクレイン系、凝固系、線溶系からなる接触系及び補体系の活性化に代表されるさまざまな全身性炎症反応を引き起こすことが、一般的に知られている。今回、我々は体外循環時、この炎症反応を軽減させる目的で開発されたマイクロドメイン構造被覆体外循環回路における生体適合性を小児体外循環において検討した。

【対象】 乳児期心室中隔欠損症21例を対象とし、体外循環回路の構造の違いにより、C群：7例(非被覆回路、非被覆人工肺)、M群：7例(マイクロドメイン構造被覆回路、ヘパリン被覆人工肺)、H群：7例(ヘパリン被覆回路、ヘパリン被覆人工肺)の3群に分類した。

【方法】 この3群に対して、血小板数、フィブリノーゲン、AT-III、Dダイマー、ブラジキニン、C3aの計6項目をCPB前、CPB開始5分後、CPB離脱時、CPB離脱2時間後、CPB離脱24時間後に測定した。また、ブラジキニンのみ回路充填液にても測定した。

【結果】 血小板数及びAT-IIIは、C及びH群と比較してM群で温存されていた($P<0.05$)。フィブリノーゲン、Dダイマーは3群間に有意差を認めなかった。ブラジキニンは、C及びH群と比較してM群にて抑制傾向を認めた($P=0.06$)。C3aは、C群と比較してH群及びM群ともに抑制される傾向があった($P=0.08$)。

【結語】 ミクロドメイン構造に加工した体外循環回路は、ヘパリン被覆回路と比較しても凝固系、補体系の活性化を抑制する効果を持ちかつ、接触系の活性化抑制を備え、より生体適合性を期待でき有用であると思われた。

Biocompatibility of Microdomain Structural Extracorporeal Circuits in Infants

Toru Okamura, Mitsuru Aoki

Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Cardiopulmonary bypass (CPB) induces numerous systemic reactions in infants. The purpose of this study was to examine the biocompatibility of microdomain structural extracorporeal circuits in infants. Twenty-one VSD patients undergoing elective cardiac surgery were randomly divided into three groups: group C ; conventional circuit and oxygenator group (n=7), group M ; microdomain structural circuit and heparin bonded oxygenator group (n=7), and group H; heparin bonded circuit and heparin bonded oxygenator group (n=7). Measurements of blood cell count, fibrinogen, AT-III, D-dimer, bradykinin and complement system were made before CPB, after 5min. of CPB, just after CPB, 2hrs after CPB and 24hrs after CPB. There were significant differences for group M in platelet reduction ($p<0.05$) and AT-III reduction ($p<0.05$) between group M and groups C or H. But there were no significant differences in fibrinogen reduction and D-dimer production. There was a tendency for less bradykinin generation in group M ($p=0.06$ vs. group C and $p=0.08$ vs. group H). And there was a tendency for less C3a activation in group M ($p=0.08$ vs. group C and $p=0.08$ vs. group H). A microdomain structural circuit could reduce systemic reactions. The microdomain structure seemed to block early systemic reactions compared with heparin bonded circuits and non-bonded circuits.

緒言

体外循環時、体外循環回路に血液が接触することによってさまざまな急性炎症反応、つまり、凝固系、線溶系、キニン-カリクレイン系からなる接触系及び補体系、好中球・単球などの白血球によるサイトカインの放出に代表される様々な全身性炎症反応を生じる^{5,6}。これらの炎症反応は、成人より小児症例に著しい肺障害及び全身性浮腫などの影響を及ぼすと言われている⁷。そのため体外循環中の有害な作用を軽減する目的で抗サイトカイン療法や体外循環回路に対するヘパリン化処理を施行したヘパリンコーティング回路の導入など、現在様々な検討が行われてきた^{1,2,3,4}。今回我々は、小児体外循環において、接触系の活性化抑制効果を従来の体外循環回路より期待できるマイクロドメイン構造に加工した体外循環回路を用いその生体適合性を検討した。

対象

乳児期心室中隔欠損症21例を対象とし、体外循環回路の構造の違いにより、C群：7例(従来当科にて使用していた非被覆回路、非被覆人工肺)、M群：7例(マイクロドメイン加工した回路、ヘパリン被覆人工肺)、H群：7例(ヘパリン被覆回路、ヘパリン被覆人工肺)の3群に分類した。

方法

各群の回路充填液としては、人全血400ml(2単位)、ヘパリン2単位/ml、10%アスコルビン酸4ml、7%炭酸水素ナトリウム10ml、パンクロニウム2mg及びハルトマン液を加え全体で600mlとした。体外循環開始前に、ヘパリンを200単位/kg静注した。体外循環は、中等度低体温、ローラーポンプを使用し、メドトロニック社製ミニマックスヘパリン被覆人工肺をM群及びH群に、メドトロニック社製ミニマックスヘパリン非被覆人工肺をC群に使用した。流量は120ml/kgとした。3群間に年齢、体重、体外循環時間に有意差を認めなかった。(表.1) この3群に対して、接触系の指標として血小板数、フィブリノーゲン、AT-III、D-ダイマー、ブラジキニン、補体系の指標としてC3aの計6項目をCPB前、CPB開始5分後、CPB離脱時、CPB離脱2時間後、CPB離脱24時間後に測定した。また、ブラジキニンのみ回路充填液にても測定した。D-ダイマー及びブラジキニンは実測値を用い、それ以外の測定値は、すべてCPB前値を基準とした百分率を用いて比較し、平均値±標準誤差で表記した。経時的変化の検定は、分散分析法Repeated measures ANOVA及びBonferroniによる多重比較検討を行った。P<0.05をもって有意差ありと判断した。

結果

1) 血小板

血小板数は、CPB離脱2時間後においてM群は、C群及びH群と比較し $P=0.002$ 及び $P=0.009$ と有意に血小板が温存されていた。全体的にもM群でより高い傾向を認めた。(図1：3群における術前、術中及び術後の血小板数変化率 (* $p=0.002$,C群vsM群、** $p=0.009$,M群vsH群)

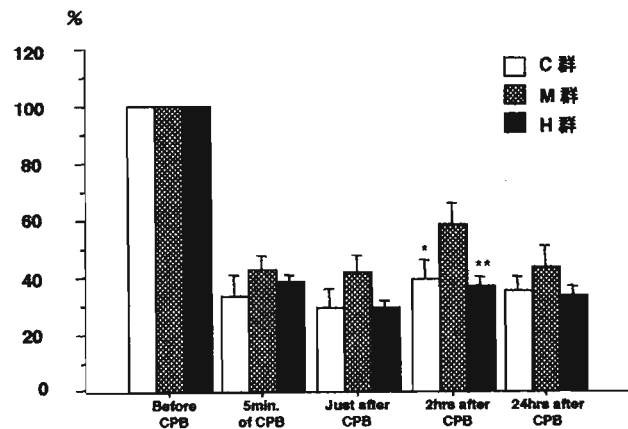


図 1

2) フィブリノーゲン・AT-III

フィブリノーゲンでは3群間に有意差を認めなかったが、AT-IIIでは、M群で24時間後により温存されていた($P<0.05$)。

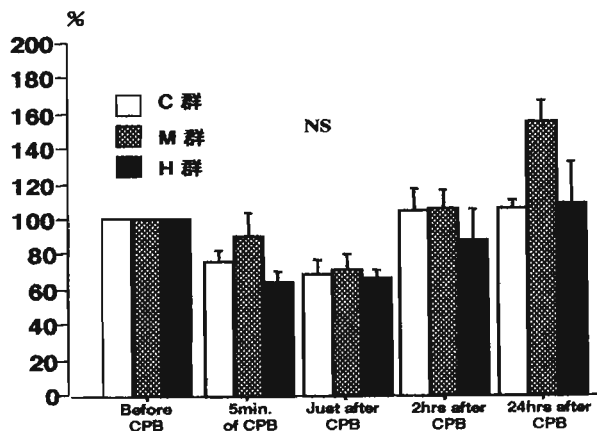


図2-1

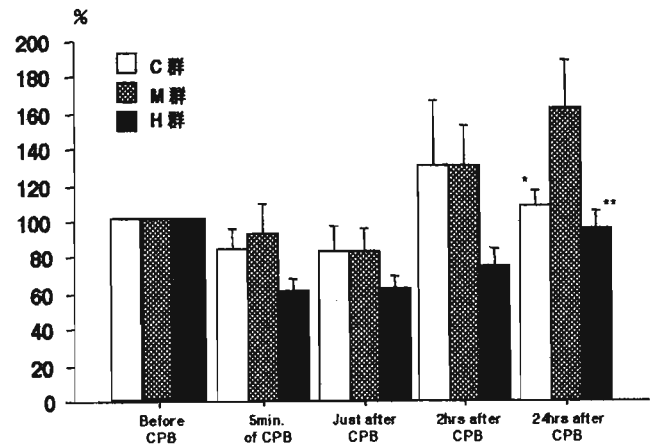


図 2-2

(図2-1：3群における術前、術中及び術後のフィブリノーゲン変化率、図2-2：3群における術前、術中及び術後のAT-IIIの変化率 (* $p=0.003$,C群vs M群、** $p=0.001$,M群vs H群)

3) Dダイマー

Dダイマーでは、3群間に有意差を認めなかった。全体的にはH群で低値の傾向を認めた。(図. 3 3群における術前、術中及び術後のD-ダイマーの変化)

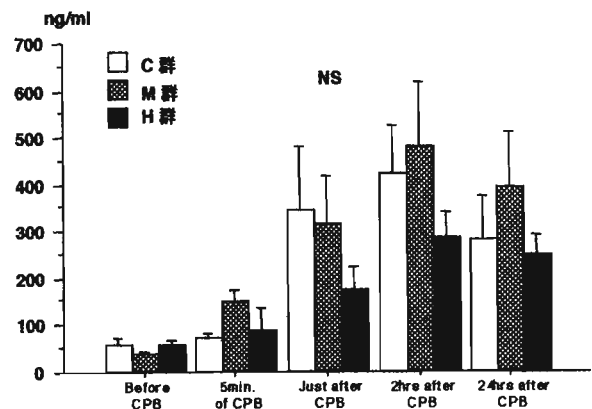


図. 3

4) ブラジキニン

回路充填液では、ブラジキニン値は、N群：3147.1 pg/ml、H群：365.4 pg/ml、M群：1224.7 pg/mlとC群にて高値をとる傾向を認めた(p=0.06,C群vs M群、p=0.08,C群vs H群)。その後の測定では、3群間に有意差を認めなかった。(図.4-1 3群における術前回路内のブラジキニンの変化(*p=0.06,C群vs M群、**p=0.08,C群vs H群、図.4-2 3群における術前、術中及び術後のブラジキニンの変化)

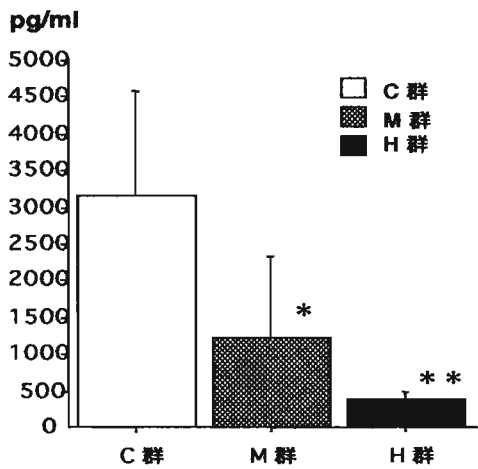


図 4-1

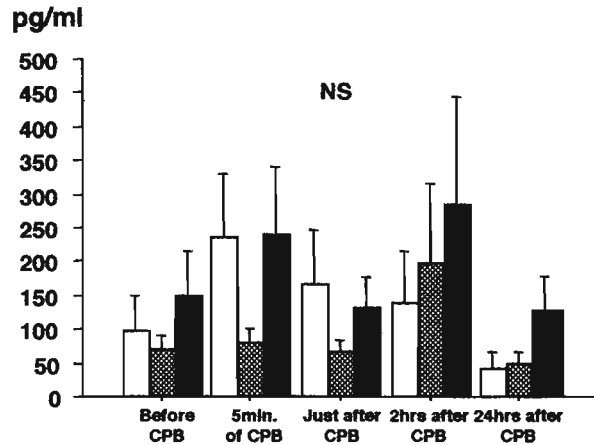


図 4-2

5) C3a (図.5)

C3aはCPB離脱直後H群で、CPB離脱2時間後ではM群で抑制される傾向を認め、全体的にはM群で低値の傾向があった(p=0.08,C群vs H群、p=0.08,C群vs M群)。(図.5 3群における術前、術中及び術後のC3aの変化率(*p=0.08,C群vs H群、p=0.08,C群vs M群)

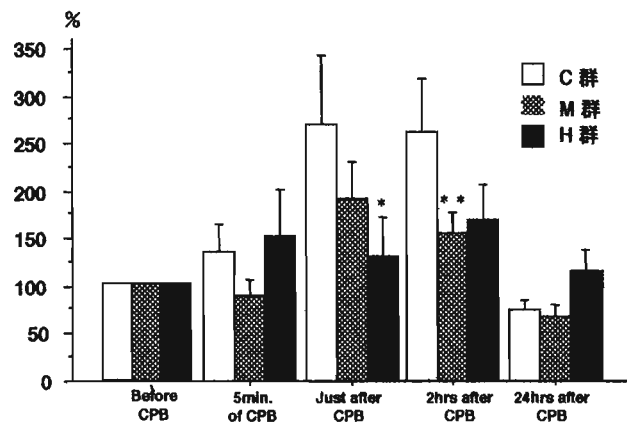


図 5

考察

近年、ヘパリン被覆回路と比較して接触系の活性化抑制を期待できる方法^{8,9,10})として、優れた抗血栓性を示す親水性のHEMA(hydroxyethyl methacrylate)と疎水性のStyreneからなるマイクロドメイン構造被覆体外循環回路が開発され臨床応用されるようになった。すでにOkanoら¹¹)によって、この構造の表面では血小板の粘着と粘着血小板の偽足形成を著しく抑制することで抗血栓性を示すという実験的検討がなされ証明されている。

体外循環時、血小板減少の原因としては機械的破壊、回路表面への吸着及び網内系への再分布などが指摘されている。今回、検討した3群間では、M群にて血小板が温存されていた。M群における血小板温存効果が証明されたことにより、小児症例においてマイクロドメイン構造に対する抗血栓性が示された。

血液は、異物と接触すると必ず凝固系の活性化が生じ、凝固する。今回C群と比較してM及びH群では、フィブリノーゲンの温存については有意差が生じなかった。これは、体外循環中の採血ポイントがCPB開始5分後の一箇所であったこと、また、体外循環時間が3群ともほぼ80分以内と比較的短時間であったことが、有意差が認められなかった原因と考えられた。

ヘパリンの抗凝固作用は、ヘパリンとAT-IIIの結合がAT-IIIの抗トロンビン作用を促進することにより生じる。AT-IIIのH群での減少は、ヘパリン被覆回路の持つ特性と考えられる¹²)。また、M群でのAT-IIIの温存は、抗血栓作用の1つを示していると考えられた。

Dダイマーでは、3群間に有意差を認めなかった。これは、ヘパリン被覆回路については諸家の報告^{13,14})に認められることと同様で線溶系の亢進を抑制することはヘパリン被覆回路では困難である可能性が高いと考えられた。しかし、M群においてはヘパリン被覆人工肺の影響が考えられるためマイクロドメイン加工が線溶系の亢進を抑制することができるかどうかは今後さらなる検討が必要と考えられた。

キニン-カリクレイン系、凝固系、線溶系は接触系としてまとめられ相互に密接に関係し、XII因子が異物に接触することから活性化が始まる。XIIaはXI因子の活性化へ続く内因系凝固よりもむしろキニン系の活性化を惹起することが知られており、XII因子の活性化の指標としてはプレカリクレインの消費とブラジキニンの増加を認めている。小児開心術後、多臓器不全を呈した患者と呈しなかった患者では、前者に術後1日目のプレカリクレインの消費が増加するという報告⁷)があり、術中生じる炎症反応と術後合併症との関係が示唆されている。今回、M群にてブラジキニンの増加が抑制される傾向を認めたことは、接触系の活性化を初期段階で抑制することが期待される。

補体の活性化により白血球が活性化され、肺をはじめとした多臓器に機能障害をもたらすことが知られている。C3aは、アナフィラトキシンとして作用し、肥満細胞からヒスタミンを遊離させる。また、体外循環開始直後から高値を示し、それ自体が血管収縮作用と毛細血管の透過性亢進作用を有する⁶)。C3aはalternative pathwayの活性化の指標であり、体外循環における侵襲の指標のひとつである。C3aの測定では、C群と比較

し、M 及びH 群にてC 3 a の増加が抑制される傾向があった。その理由としては、alternative pathwayにおけるC3の活性化はC3bの回路表面に対する吸着によるが、被覆した回路では、構造的にその吸着が抑制されたと考えられた9)。

小児体外循環にて抗血栓性の示されたマイクロドメイン構造は、今後、有用であり、かつ、マイクロドメイン被覆人工肺の早期開発が望まれる。

結語

今回の検討から、抗血栓性をもたせマイクロドメイン構造に加工した体外循環回路は、ヘパリン被覆回路と比較しても凝固系、補体系の活性化を抑制する効果を持ちかつ、接触系の活性化抑制能力を備えより生体適合性を期待できる方法であることが示された。

参考文献

- 1) Saeed Ashraf, FRCS(C/Th), Yi Tian, MCh, Dahlia Cowan, BSc et al: Release of Proinflammatory Cytokines During Pediatric Cardiopulmonary Bypass: Heparin-Bonded Versus Nonbonded Oxygenators. *Ann Thorac Surg* 64,1790-4,1997
- 2) Stephen B. Horton, Warwick W. Butt, MD, Richard J. Mullaiy, BS et al: IL-6 and IL-8 Levels After Cardiopulmonary Bypass Are Not Affected by Surface Coating. *Ann Thorac Surg* 68,1751-5,1999
- 3) Tsukasa Ozawa, MD, Katsunori Toshihara, MD, Nobuya Koyama et al: Clinical Efficacy of Heparin-Bonded Bypass Circuits Related to Cytokine Responses in Children. *Ann Thorac Surg* 69,584-90,2000
- 4) 岡村 達、今井康晴、高梨吉則ら：ヘパリンコーティングシステムを用いたヘパリン非投与下の新生時開心術後補助循環40時間の経験. *人工臓器* 28(1),59-61,1999
- 5) Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 304:497-503,1981
- 6) Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH et al: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:845-857,1983
- 7) Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:978-87,1993
- 8) Koji Kawahito, Kimitake Tasai, Seiichiro Murata et al: Evaluation of the Antithrombogenicity of a New Microdomain Structured Copolymer. *Artif Organs* 19,857-863,1995
- 9) 萩野生男、青木 満、石山雅邦ら：体外循環回路における新しい生体適合性材料の実験的検討-徐放型ヘパリン被覆法とMicrodomain加工法-. *人工臓器* 25(2),351-354,1996
- 10) 斉藤 憲、中山 卓、諸 久永ら：マイクロドメイン構造をもった抗血栓材料(MDF- μ)による補助循環の抗血栓性の検討. *人工臓器* 25(3)571-575,1996
- 11) Okano T, Aoyagi T, Kataoka K et al: Hydrophilic-hydrophobic microdomain surfaces having an ability to suppress platelet aggregation and their in vitro antithrombogenicity. *J Biomed Mater Res* 20:919-927,1986
- 12) 山中 淳、竹内靖夫、鳥井晋造ら：開心術におけるヘパリンコーティング体外循環回路の生体適合性及び臨床有用性. *日胸外会誌* 44:47-53,1996
- 13) 堀本仁士、佐々木進次郎、麻田邦夫ら：ヘパリン結合型人工心肺回路の有用性に関する検討. *人工臓器* 24:544-547,1995
- 14) 重光 修、葉玉哲生、森 欽顕ら：ヘパリン結合された人工肺(Carmeda MAXIMA)と回路の生体適合性の臨床的検討. *人工臓器* 24:537-540,1995