

# 論 文 要 旨

## Use of continuous retrograde gaseous oxygen persufflation for myocardial protection during open heart surgery

(開心術中における逆行性酸素ガス冠灌流法の実験的検討)

荒田憲一

### 【序論および目的】

開心術中の心筋保護液の注入による心筋保護は現在標準的な心筋保護法となっているが、手術操作の中断を余儀なくされたり、無血野の獲得には難がある。それらの問題点を解消する目的で逆行性酸素ガス冠灌流法の実験的検討を行った。

### 【材料および方法】

18匹の雑種成犬を3群(Group G, C, N; n=6)にわけ120分間のhypothermic global ischemiaにおける心機能、心筋代謝に関して評価した。120分のischemiaの間の心筋保護として、Group Gは冠静脈洞からの持続的逆行性酸素ガス灌流法を、Group Cは標準的な心筋保護法としてSt. Thomas solutionによる30分ごとの間歇的心筋保護を行い、Group Nはhypothermiaのみとした。心機能評価は脈拍、血圧、心拍出量、 $E_{max}$ を測定した。心筋代謝評価は再灌流直後の冠動脈洞での乳酸値、Lactate extraction ratio (LER)、再灌流60分後の心筋ATP値(HPLC法)、120分後の心筋水分含量を測定した。また再酸素化傷害の指標として再灌流15分での冠静脈血中のLPO値の測定を行った。

### 【結 果】

心機能に関しては、Group GとGroup Cの間では、ほぼ同等の左室収縮能、心拍出量、血圧の回復を得られた。また、心筋代謝に関しては、Group Gの方がGroup Cに比較して、乳酸値、LPO値、心筋水分含有量ともに有意に低かった(各々 $p=0.0062$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.0065$ )。ATP値はGroup Gが有意に高く( $p=0.028$ )、Group GのLERのみが正の値を示した。

### 【結論及び考察】

逆行性酸素ガス灌流法による 120 分の hypothermic global ischemia に対する心筋保護効果は現行の心筋保護法に比較して心機能、心筋代謝の双方からみて劣るものではなく、手術操作が中断されないこと、無血野を得られる点からも今後有望な心筋保護法となりうる可能性がある。

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第 677 号	氏名	荒田憲一
審査委員	主査	上村裕一	
	副査	中條政敬	亀山正樹

## Use of continuous retrograde gaseous oxygen persufflation for myocardial protection during open heart surgery

(開心術の心筋保護効果に対する逆行性持続酸素ガス冠灌流法の有効性)

心臓血管外科の開心術では、手術操作中の心停止、静止野、無血野の獲得が要求される。手術の成功のカギは確実かつ迅速な手技とその間の良好な心筋保護であるが、この2つの条件を外科医に与える心筋保護が存在すれば理想的である。液体成分である心筋保護液の投与が不可欠である現行の心筋保護法から生じる問題点として心のポンプ失調の1要因である心筋浮腫の誘発、間欠的投与のための手術手技の中断による外科医の集中力低下、無血野の獲得が困難な点が挙げられる。そこで本研究はこれらの諸問題を解決する新たな心筋保護法として現在心、腎、肝などの臓器保存効果が報告されている持続性酸素ガス灌流法による心筋保護効果を検討することを目的とした。

本研究は成犬イヌモデルを用いて人工心肺(CPB/Cardiopulmonary bypass)を確立、食道温 25°C、120 分の心臓虚血、60 分の再灌流とした。逆行性酸素ガス冠灌流法による心筋保護効果を循環動態評価・代謝評価を通して現行の心筋保護法 (crystalloid cardioplegia である St.Thomas solution: STS) と比較検討した。120 分の虚血時間の間 STS の 30 分毎の間歇投与による心筋保護群(C 群 n=6)、冠動脈洞からの持続酸素ガス灌流 (灌流圧 30mmHg) による心筋保護群(G 群 n=6)、単純遮断のみ(N 群 n=6)の3群に分けた。測定項目は、循環動態の指標として脈拍、血圧、大動脈血流量、左心室収縮能の最も優れた指標である Emax、冠動脈血流量を虚血前と CPB 離脱後測定し、その回復率(%)で比較した。代謝評価は再灌流直後の乳酸値 (冠動脈洞と動脈血)、LER(Lactate extraction ratio; 乳酸摂取率)、CPB 離脱後の ATP 値(高速液体クロマトグラフィー-HPLC 法)、再灌流後 60 分の左室心筋水分含有量を、また再酸素化障害の指標として再灌流 15 分での冠静脈血 LPO(過酸化脂質)を測定した。

本研究で得られた知見は以下の通りである。

120 分 Global ischemia 成犬モデルにおいて逆行性持続酸素ガス冠灌流法による心筋保護効果は現在臨床で使用されている crystalloid cardioplegia の心筋保護効果と比較して、

- 1) 循環動態は全ての項目で遜色ない回復を認めた。
- 2) 代謝面では、再灌流直後の乳酸産生が有意に低値で LER は陽性を示し虚血中の好気性代謝が示唆された。
- 3) 再灌流 15 分での冠静脈血 LPO は有意に低く再酸素化障害を防御でき、虚血心筋の ATP の温存、心筋浮腫を有意に改善した。

本研究は低温 (食道温 25°C) 逆行性持続酸素ガス冠灌流法による術中心筋保護が、手術時間短縮と開心術を行う外科医に手技に専念できる状態と無血野を与え得ることを示唆した。空気塞栓、血管内皮及び心筋細胞の形態学的あるいは機能的障害の発生などが解決されれば、将来の心筋保護法として潜在的に有望な方法であるという心筋保護に関する新たな知見を提供している。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 677	号	氏名	荒田憲一
審査委員	主査	上村裕一		
	副査	中條政敬	亀山正樹	

主査および副査の3名は、平成20年11月4日、学位請求者 荒田憲一 君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) "perfusion"と"persufflation"の語句の違いは何か。

回答) どちらも灌流と言う意味であるが、心筋保存実験の論文で oxygen persufflation という書き方がされて以来、"persufflation"という単語が使用されている。

質問2) Retrograde に灌流された酸素ガスはどういった経路で心臓を灌流するのか。

回答) ほとんどの酸素ガスは thebesian vein を介し、両心室を灌流し心室内腔に抜ける。一部、冠動脈口に抜けるガスも存在する。

質問3) 酸素ガスを灌流させるのに問題があるのなら、たとえば実際の臨床で St. Thomas solution を酸素化して使用することは無いのか。

回答) 心筋保護液のうち St.Thomas 液のような crystalloid cardioplegia を酸素化して心筋保護を行うことも以前は行われていたが、blood cardioplegia が登場してからは酸素化された血液が心筋保護液として使用されるため酸素運搬の効率からも行われなくなった。

質問4) 全ての群で再灌流直後、ドーパミン 5 μg/kg/min、pacing を使用しているが、その後の循環動態評価に影響はないのか。

回答) 全群で同様に再灌流直後のみサポートし、測定時は自己心拍での測定となるので同一条件で測定可能であり、影響は無かったと判断した。

質問5) 細胞内型の心筋保護液である Bretschneider 液の臨床的な位置づけはどうなっているのか。

回答) 現在は血液心筋保護液が主流だが、欧米などでは crystalloid cardioplegia を使用している施設も多くあり、小児の幼弱心筋の心筋保護として、Bretschneider 液はよく使用されている。

質問6) 体外循環の血液希釈には何を使用したのか。

回答) いわゆる外液成分の点滴で希釈した。

質問7) ATP を高速クロマトグラフィー (HPLC) 法で測定しているが、もっと虚血に鋭敏な Creatine Phosphate(CP)を測定はしなかったのか。

回答) CP は測定していない。

質問8) 1950-60年代にこの酸素ガス灌流法は論文で発表されているが、この50年間心筋保護法として使用されていない一番の理由は何だと考えているか。

回答) やはり、気体である酸素ガスを血管内に入れるということ自体に抵抗が生じていたものと考えられる。

質問9) 酸素ガスの純度はどれくらいか。

回答) 95%酸素と5%二酸化酸素の混合ガスを使用した。

質問 1 0) 順行性灌流と逆行性灌流の最大の違いは何か。

回答) 酸素ガスを灌流させる場合、順行性の場合は大動脈弁が存在するため air tight にするのが困難であり、逆行性の場合は、比較的容易に air tight にできることが最も大きな違いである。

質問 1 1) 酸素ガス流量はどれくらいか。

回答) 実験動物の個体差があったが、酸素流量としては 250-800mL/min 程度であった。

質問 1 2) 酸素ガスによる脳合併症の発生率などの評価はしたのか。

回答) 今回の実験では脳合併症の評価は行っていない。

質問 1 3) 循環動態評価の際、CVP10mmHg で評価を行っているが、具体的にはどのようにして CVP を一定にしたのか。

回答) 基本的には volume コントロールで CVP の調整をした。

質問 1 4) Coronary Sinus からガス灌流を行う際に purse-string suture をおいているが、実際の心筋保護液の注入の際にも同様の処置をすることがあるのか。

回答) 実際の臨床でも心筋保護液を逆行性に灌流させる際、漏れが生じるような場合は purse-string suture をおくことがあり、現在実際に臨床上で使用している手技で air-tight にできる。

質問 1 5) この実験では臨床応用を考えるとすれば、空気塞栓の問題が一番の問題点だと思われるが、脳、内臓器の病理標本による評価は行っていないのか。

回答) 今回の実験ではその他の臓器の評価は行っていない。今後の課題の一つである。

質問 1 6) 18頭の実験動物を使用しているが、実験中に体外循環離脱に際して coronary spasm (冠動脈攣縮) で離脱ができなかった例はあったか。

回答) Spasm かどうか不明だが、体外循環から離脱できなかったものが数例認められた。

質問 1 7) The animals mixture の表現はどういう意味か。

回答) オス、メス混在でという意味である。

質問 1 8) LPO 測定はその酵素活性自体を測定したのか、あるいは脂質そのものを測定したのか。

回答) 脂質そのものの測定である。

質問 1 9) 逆行性酸素ガス冠環流法の臨床応用の可能性は？

回答) 数々の問題点が解決され、解明されれば臨床応用の可能性はあると考える。

質問 2 0) この酸素ガス灌流法は臓器保存でも臨床応用されていないのか？

回答) 実験レベルの段階である。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。