

(別紙 1)

論文の内容の要旨

論文題目

超低体温逆行性脳灌流における至適な血液ガス管理の研究

指導教官

高本眞一教授

東京大学大学院医学系研究科 平成 10 年 4 月入学

医学博士課程 外科学専攻(心臓外科)

氏名 上野克仁

(背景) 心臓血管外科手術,特に大動脈弓並びに頸部 3 分枝の操作を要する弓部大動脈手術において術中脳保護は重要な課題の一つである。術中脳保護における留意点として1)温度管理(冷却の必要性)2)灌流方法(順行性か逆行性か?循環停止か?)3)灌流圧,量の管理(順行性または逆行性の場合)4)血液ガス管理(O_2 , CO_2 管理,血液希釈の問題他)が挙げられる。実際の臨床現場で汎用されている脳保護法として人工心肺並びに局所冷却による超低体温法があり,また超低体温時の灌流方法として①超低体温循環停止(TCA)②超低体温順行性脳灌流③超低体温逆行性脳灌流(RCP)の3法がある。逆行性脳灌流は元来体外循環中の偶発事故による動脈系への空気塞栓に対する治療として発表されたものである。現在では積極的に冷却、酸素供給などの脳保護の目的で施行されており、超低体温循環停止法、超低体温順行性脳灌流法の欠点を補う有用な方法として汎用されている。本法では大動脈、頸部 3 分枝の遮断が不要であり、動脈硬化または解離の及んだ血管への侵襲を軽減でき良好な術野を得やすい。弓部大動脈手術時の脳保護の手段として当施設では超

低体温逆行性脳灌流法(RCP)を採用し優れた成果を上げている。

また体外循環における血液ガス管理法、特に CO₂ 管理法については従来①alpha-stat(温度補正をしない pH 値を 7.40 に、即ち base excess が正常範囲に保たれている場合温度補正をしない PCO₂ 値を 35-45mmHg に維持する)と② pH-stat(温度補正後の pH 値を 7.40、PCO₂ 値を 35-45mmHg に維持する。)の 2 法が知られている。超低体温循環停止法を用いる体外循環において冷却復温時にいずれがより脳保護効果に優るかについて報告例があるものの未だ一定の結論は出ていない。RCP の脳保護効果につき、脳への灌流圧、灌流量から検討した研究は過去に報告されている。しかし血液ガス管理法、特に脳への送血の PCO₂ 濃度に着目し① alpha-stat②pH-stat いずれが適切であるかについての検討は未だ見られない。

また Extracellular acidosis が NMDA glutamate receptor の活動性を低下させることで neuronal calcium overload を抑制し glutamate excitotoxicity を低下させ脳保護効果をもたらすという機序が近年指摘されている。TCA における脳保護効果を NO 代謝から検討した報告が近年なされているが、RCP においてはなされていない。

(目的) RCP での alpha-stat と pH-stat いずれの CO₂ 管理法がより優れた脳保護効果をもたらすかを、脳皮質血流量(CBF、レーザードップラー血流計にて測定)、脳内血流分布(脳内局所血流量を colored microsphere にて測定)、酸素代謝(cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂))、NO 代謝の面(脳への送血、灌流血の NO_x (NO₂⁻+NO₃⁻)を測定)から比較検討した。

(方法) 成犬 15 頭使用(体重 25.1+/-5.6kg)。全身麻酔下体外循環確立後、alpha-stat にて鼻咽頭温 18°C まで冷却した。RCP 群は犬の解剖学的特性を考慮し両側頸静脈から灌流圧 25mmHg 前後で 90 分間施行。脳への送血の PCO₂ 濃度により A alpha-stat 群(以下 RCP-alpha)(n=5) B pH-stat 群(以下 RCP-pH)(n=5)の 2 群に分類した。control 群として C antegrade 群(以下 antegrade)(n=5) (鼻咽頭温 18°C 時の平均流量 53.5+/-5.7 ml/min/kg、送血の PCO₂ 37.8+/-5.1mmHg)を設定し比較の対象とした。脳への送血の Hematocrit 値を 18-25%程度に維持するよう、必要な場合は同種他家血にて補正した。脳への送血の酸素濃度は一定の範囲を維持するよう適宜 O₂ gas の流量を調節した。実験中循環作動薬は使用しなかった。

RCP 施行時間と各パラメーターとの関連を検討すべく RCP の A、B 各群は 1;RCP 施行後 45,60 分 2;75,90 分の 2 つの subgroup に分類し比較検討した(RCP 開始直後は送血の CO₂ が安定しないこともあり、RCP 開始後 45,60 分時、75,90 分時の 2 群に分け比較検討することで評価した。)

人工心肺開始前、開始直後、冷却中、TCA 直前、さらに 90 分間の RCP 中

は 15 分間隔で脳への送血, 脳からの灌流血の血液ガス分析を施行した。結果は 37°Cでの計測値で表示し温度補正は施行しなかった。RCP 施行中脳への送血は頸静脈, 脳からの灌流血は総頸動脈より採血した。皮質脳血流量は開頭しレーザー組織血流計にて連続測定を施行した。CBF、 $CMRO_2$ 、 NO_x 値は個体差を考慮し人工心肺開始前の計測値を基準値とした percentage (%CBF, % $CMRO_2$, % NO_x)で評価した。colored microsphere による局所血流量測定は cerebral hemisphere ,basal ganglia ,midbrain, cerebellum, pons+medulla oblongata の5部位に対し RCP90 分終了時, 超低体温順行性灌流 90 分終了時に施行した。 NO_x は HPLC(高速液体クロマトグラフ)法により NO_2^- , NO_3^- に分離後グリース試薬法を用いて測定した。

(結果)脳への送血の O_2 濃度は3群間で有意差を認めなかった。RCP2群間では脳への送血の Hemoglobin, O_2 濃度, O_2 content, O_2 extraction に有意差を認めなかった。%CBF と % $CMRO_2$ は RCP-pH で RCP-alpha よりも, antegrade で RCP-alpha よりも有意に高値であったが、RCP-pH と antegrade 間では有意差を認めなかった。

RCP 施行時間により分類した subgroup 間で %CBF と % $CMRO_2$ を比較検討した。同一の CO_2 管理下では %CBF そして % $CMRO_2$ の値は RCP45, 60, RCP75, 90 の 2 群間で有意差を認めなかったが RCP45, 60 分よりも RCP75, 90 分で低値となる傾向が見られた。RCP 75,90 分において % $CMRO_2$ は alpha-stat.よりも pH-stat で有意に高値であった。

colored microsphere により計測した局所血流量は脳内の 5 箇所いずれも RCP-pH で RCP-alpha よりも高値を示す傾向が見られた。pons+medulla でのみ血流量に CO_2 管理法による有意差を認めた。いずれの CO_2 管理法も脳内での部位による差は認めなかった。

脳からの灌流血の % NO_x (NO_x (Outflow)) は RCP-pH にて RCP-alpha よりも有意に低値であった。脳からの灌流血の NO_x 値を脳への送血の NO_x 値で除したもの (NO_x (O/I)) は RCP-alpha よりも RCP-pH で高値を示す傾向にあったが有意ではなかった。冷却中は、 NO_x (Outflow) と NO_x (O/I) は人工心肺前、常温体外循環中、超低体温体外循環中3群間で有意差を認めなかった。

RCP 施行時間により分類した subgroup 間で比較検討したところ、同一の CO_2 管理下では RCP45, 60, RCP75, 90 の 2 群間で NO_x (Outflow) と NO_x (O/I)は有意差を認めず、RCP 45,60 において NO_x (Outflow) は alpha-stat.よりも pH-stat で有意に低値であった。

(結語)超低体温 RCP において、脳への送血の CO_2 管理は脳保護効果を高めるために非常に重要である。1)RCP 2 群間のみで比較すると CBF、 $CMRO_2$ は pH-stat で

有意に高値を示した。Antegrade と比較した場合、RCP で 低値傾向、alpha-stat RCP では有意差を認めず。CO₂管理法を問わず RCP 施行時間による差異、脳内血流分布の不均等は認めなかった。2) 脳組織の酸素需要は温度により規定されるため、RCP では pH-stat により CBF を増加させ酸素供給を促進する必要があることが示唆された。RCP 中は alpha-stat よりも pH-stat の方が CBF、酸素代謝面から脳保護効果上有利であることが示唆され、RCP における pH-stat の必要性が示された。

RCP 中 pH-stat 下では alpha-stat に比し脳からの灌流血の NO_xは有意に抑制され、また NO_xが脳内から排泄されやすい傾向が見られた。pH stat による CBF 増加が脳からの灌流血の NO_x の抑制に関連する可能性が示唆され、(pH stat により細胞内 Ca influx を抑制し NMDA receptor の活性化を抑制することで nNOS 由来の神経傷害を抑制するという機序を反映している可能性があると考えられ)、RCP における pH-stat は CBF、酸素代謝のみならず NO 代謝の面からも脳保護的である可能性が示唆された。