

論文の内容の要旨

間歇的高血流を用いた新しい逆行性脳環流の

脳保護効果について

—大動脈手術における新しい脳保護法の実験的検討—

指導教官 高本 眞一

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

北堀 和男

背景と目的

大動脈弓部を含む大動脈手術において、弓部再建中の脳保護は極めて重要である。循環停止中の脳保護補助手段として考案された逆行性脳環流法により、許容される大動脈弓部再建時間は延長できたと考えられる。しかし、この方法に対して、25mmHg 程度の圧では脳を充分には還流していないうえ浮腫を助長するのみというのが、否定的な意見がある一方、より高い圧(40mmHg 前後)で行った場合でも、通常より脳保護が良好で浮腫にも差がないと主張する研究者も存在し、賛否分かれるところである。そこで、我々は、従来の方法に加え、間歇的に血流を増加させることによって、浮腫を極力抑え、さらによりよい脳保護を得られるのではないかと考え、成犬を用いた実験的検討を行った。

対象と方法

雑種成犬 18 頭(25.2±4.1kg; 20-32kg)を、6 頭ずつ無作為に次の 3 群に分けた。単純循環停止群(CA 群)、定常流逆行性脳環流群(c-RCP 群)、間歇的逆行性脳環流群(int-RCP 群)の 3 群である。すべての動物は、人工心肺下に pH stat 法を用いて 26°C の中等度低体温まで冷却した。次いで上行大動脈を遮断し、心筋保護停止液を注入し心停止を得た。大動脈弓部を切開し大気開放したのち、1 時間の循環停止を行った。CA 群は循環停止のみ、c-RCP 群は定常的に 25mmHg を維持した逆行性脳環流法を加え、int-RCP 群は 15mmHg から間歇的(約 30 秒ごと)に逆行性血流を増加し 45mmHg まで静脈圧を上昇させる逆行性脳環流を行った。その後、大動脈切開を閉鎖し人工心肺を再開して 37°C まで再加温されたのち、人工心肺から離脱し、以後 12 時間観察した。

結果

脳脊髄液

脳脊髄液は、循環停止終了時、術後 3 時間、6 時間、12 時間に採取した。術後 12 時間後の脳脊髄液中のタウ蛋白濃度は 3 群とも正常域を越えて上昇していた。3 群間では、CA 群 1313±463pg/ml、c-RCP 群 1449±693pg/ml に比べると int-RCP 群は 247±70pg/ml と有意に低値であった(図 1)。

網膜血管の観察

眼底カメラを用いて網膜を写真上に記録した。網膜写真をコンピューターに取り込み、黄斑部辺縁での網膜動静脈の血管径を測定した。CA 群では動静脈ともに血流は認められなかった。術前とほぼ同等の血流が認められたのは、c-RCP 群では、4 頭(67%)、int-RCP 群では全頭(100%)であった。25mmHg の静脈圧では、c-RCP の 1 例が網膜静脈に血流を認めなかった。一方、int-RCP 群では、静脈圧が 35mmHg を超えると全例の静脈内に血流を認めた(図 2)。静脈に血流を認めたものは全て動脈にも血流を認めた。静脈内に血流が認められ始める静脈圧は 22.2±7.2mmHg(15mmHg~35mmHg)であった。

病理学的検討

術後 12 時間経過後、直ちに脳組織を延髄まで摘出し、ホルマリン固定後、脳幹部、海馬、頭頂葉、前頭葉、延髄から薄切標本を作製した。Hematoxylin Eosin 染色を施し、虚血性変化を調べた。虚血の影響を受けやすい海馬は、CA1~4、分子層に分けて評価した。評価法は、全体のうちに占める障害を受けた神経組織の割合を用い次のようにした。正常 0 点、10%未満 1 点、10~25% 2 点、26~50% 3 点、51~75% 4 点、76%以上 5 点。

図 3 に示すように、int-RCP 群は他群に比べて虚血性変化が少ない。

考察と結語

逆行性脳環流法の利点を列挙すると、脳組織への酸素および代謝物質の運搬、空気や粥状硬化などの塞栓物質の除去、低体温の維持、さらに複雑な送血路の確保が不要で簡便なことが挙げられる一方で、逆行性では脳に有効な血液の還流はできていない、さらには浮腫を助長すると言った主張もあり、逆行性脳環流の評価は賛否分かれるところである。

静脈圧を 20~25mmHg に上昇させて、静脈から動脈へと血液を還流させる方法では血液がほとんど脳へは到達しない原因に、順行性から逆行性に血流を切り替える際、静脈叢が一旦潰れてしまい静脈血管抵抗が上昇し、これに打ち勝ち血流を逆行性に再開するためには 25mmHg より高い圧が必要である可能性がある。しかし、25mmHg 以上の高い静脈圧で一定に送血し続けると脳浮腫を招く恐れが非常に強い。これらの事実を踏まえ、我々は新たな逆行性脳還流法を考案した。従来よりやや低圧 (15mmHg) の一定の逆行性送血に加え、間歇的 (約 30 秒後ごと) に血流を増加させる (45mmHg まで) 方法である。この方法は、逆行性に血液を送ろうとするときに発生する静脈血管抵抗を超えて脳への還流を可能とするとともに、常時高圧をかけることで生じ得る脳浮腫を防げるのではと考えた。

血流を観察する方法として網膜の血管を用いたが、発生学的には網膜は脳の循環系の一部から発生しており、網膜の動静脈は脳の動静脈のある意味で代表と見ることもできる。しかも網膜は、非侵襲的に観察できる唯一の脈管系である。ここに注目し、逆行性脳環流時の血行動態を観察したが、やはり 25mmHg では逆行性の血流が見られないものも存在する。しかし、静脈圧を上昇させることで全例に逆行性の血流を確認することができた。血流が認められる平均圧は 22.2 ± 7.2 mmHg (15~35mmHg) と、従来適用されたより高い静脈圧が必要なことを示唆している。

脳神経損傷の指標として脳脊髄中のタウ蛋白を測定したが、タウ蛋白とは神経軸索に存在し微小管と結合している蛋白で、神経細胞の障害で脳脊髄液中に放出される。通常は脳脊髄液中にはほとんど認められず、これの上昇は神経障害を意味するため良い指標とされている。我々の実験では、CA 群、c-RCP 群が int-RCP 群に比べて有意にタウ蛋白が高値を示しており、病理学的結果ともその傾向は合致する。脳組織の中でも海馬領域は最も虚血に弱いとされており、我々の結果も海馬領域の虚血性変化に有意差が認められた。さらに臨床症状から導いた回復指数の結果も合わせて考えると、int-RCP 群でより虚血性変化が少なく、神経障害も少なかったためと考えることができる。

通常逆行性脳還流は時に静脈血管抵抗に抗せず有効な還流が得られない可能性がある。しかし、間歇的高血流を用いることで静脈叢を拡張させ逆行性脳環流を維持し、延いてはより高い脳保護効果が得られた。この新しい逆行性脳環流法は、大動脈手術においてもより有効な脳保護をもたらす可能性がある。

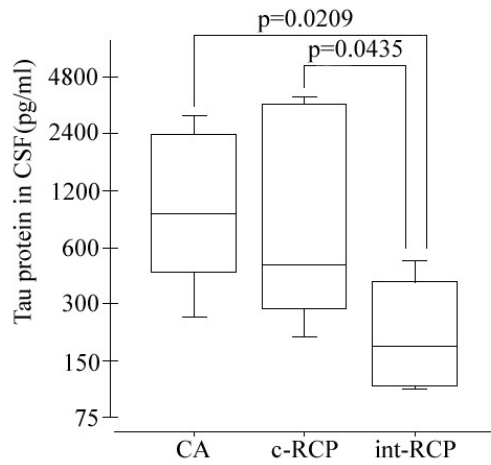


図 1、術後 12 時間後の脳脊髄液中のタウ蛋白濃度

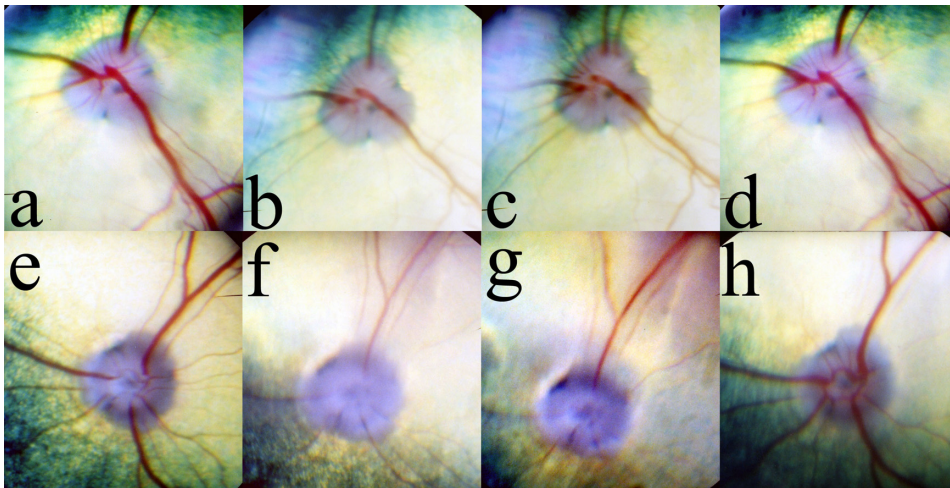


図 2、int-RCP 群における網膜血管の観察
a,e; control: b,f, 15mmHg: c,g, 25mmHg: d,h, 45mmHg

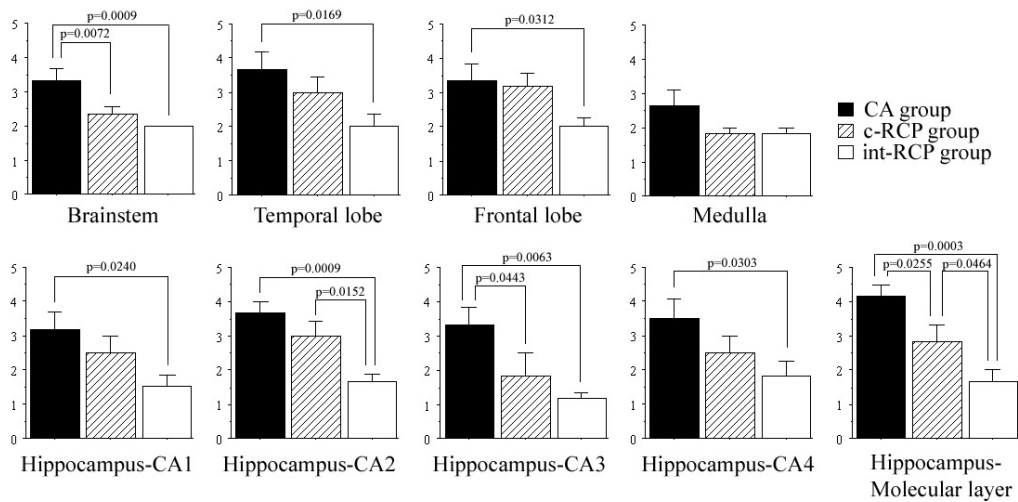


図 3、虚血性変化の病理学的評価