

氏 名 (本籍) はま だ ゆき お
 浜 田 幸 男

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 2 6 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 8 年 9 月 1 4 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 4 8 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 心 筋 保 護 法 に 関 す る 臨 床 的 , 実 験 的 研 究
 一 特 に 心 筋 保 護 法 の 変 更 時 に お け る 心 筋 の 対 応
 に つ い て 一

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 堀 内 藤 吾 教 授 天 羽 敬 祐

教 授 滝 島 任

論 文 内 容 要 旨

開心術後における低心拍出量症候群 (LOS) 発生の要因として、術前の心機能因子および大動脈遮断時間に加え、術中における心筋保護手段の変更が大きな関わりを持つことが臨床例の検討から明らかとなった。本研究は、東北大学胸部外科教室において、開心術中に心筋保護手段の変更を余儀なくされた症例の検討を行なうとともに、同様の実験モデルにおいて、LOS 発生の機序を解明することを目的とした。

臨 床 例 の 検 討

1978 年～1982 年の 4 年間に、東北大学胸部外科教室において 139 例の後天性弁膜患手術を経験した。このうち、術中における心筋保護手段の変更例は 10 例であり、間歇的大動脈遮断法 (AN法) から cold cardioplegia 法 (CP法) への変更 (AN→CP) が 4 例、これと逆の変更 (CP→AN) が 6 例であった。AN→CP への変更はすべて僧帽弁狭窄症で、AN法による交連切開術後、大量の逆流発生のためにやむなく CP法下に弁置換を行なった症例である。一方、CP→ANの変更は、CP法下の大動脈遮断が長時間に及んだため、一旦、大動脈遮断を解除し、以後 AN法により手術を継続した症例であった。AN→CP群においては通常大動脈遮断時間が短かく、また心蘇生直後の状態は良好であったにもかかわらず、術後一定の時間を経て重篤な LOSに陥ったという点が特徴であり、いわゆる reperfusion injury との関連を示唆する所見と考えられた。この群における LOSの成因として、① AN法により僧帽弁手術など左心系の手術を行なう際には、左心系が空虚となるため、右心系の手術の場合よりも心筋に対する虚血の程度がより強くなっている可能性がある。② AN法の影響が解消されないまま、引き続く CP法の大動脈遮断となっている可能性がある、の 2 つが問題点として浮かび上がってきた。

実 験 的 研 究

上記の問題点を明らかにするため、以下の実験 A) および B) を行なった。

実験 A) 雑種成犬 8 頭を用い、人工心肺使用下に完全体外循環とし、15 分間の常温下大動脈遮断および 3 分間の再灌流を 2 回繰り返す AN法を行なった。この際、左心系を空虚とした左心系手術モデルと、左心系に血液を満たしたままの右心系手術モデルを作成し、心筋内 PO_2 ($t-PO_2$) および pH ($t-pH$) を指標として両者間の差を検討した。左心系モデルでは、大動脈遮断後早期に心停止に陥ったのに対し、右心系モデルでは長時間心拍動が維持され、同じ大動脈遮断でも左心系に血液がない場合には心筋の阻血がより早期に出現することが示唆された。 $t-PO_2$,

t-pHからもこれを裏づける所見が得られた。また、3分間のみ再灌流では、先行する虚血期の酸素負債を解消し得ないまま、次の大動脈遮断となっていることがt-pHより明らかとなり、臨床例において、左心系手術にAN法を用いることの危険性が示された。

実験B) 雑種成犬15頭を用い、左心系モデルに対して、引き続き60分間のCP法下大動脈遮断を行なった際の影響について検討した。CP法だけの群をI群、実験A)のAN法に60分間のCP法を追加した群をII群、さらに、手順はこれと同様であるが、AN法の再灌流に際しt-pHを指標にして十分な再灌流時間を費した群をIII群とし、それぞれについて、心蘇生状況、血行動態、心筋代謝、電頭像による形態的変化の面から検討を加えた。I、III群では全例で蘇生したが、II群では5例中2例で心蘇生不能であった。また、血行動態面の回復率もI>III>II群の順に良好であった。CP法の遮断解除後において、t-pHの回復はt-PO₂の回復よりも若干遅れて出現し、かつ、この時間の心筋酸素摂取率が著しく低いことから、組織レベルにおける酸素利用能の障害が示唆され、reperfusion injuryの側面をうかがわせる所見と考えられた。これらの回復はII群において最も遅れ、また嫌気性代謝も最後まで残存した。電頭所見からは、遮断解除後15分で、mitochondriaの膨化が出現し、I、III群においては30～60分にかけて回復したが、II群では60分後にも回復を示さず、mitochondria膜の破壊、筋原線維の断裂など、不可逆的とされる所見も出現するに至った。以上、実験B)のII群におけるLOSの成因は、AN法における酸素負債を充分解消せぬまま次のCP法に移行したことが引き金となり、reperfusion injuryが他群に比して著しく強く出現しLOSを招来したと考えられた。

結 論

左心系手術でAN→CPに心筋保護手段を変更する際には、AN法における危険性を常に念頭におき、1回ごとの再灌流に充分時間を費やすことが大切であり、引き続きCP法後の再灌流の際にも、嫌気性代謝が長時間残存することに留意し、慎重かつ充分な循環補助を行なうことが肝要であり、このことが、より重篤な心疾患手術の成績向上につながる重要因子であると信ずる。

審査結果の要旨

開心術中心筋保護法の進歩は、その治療成績の向上、更にはより重篤な心疾患の手術を可能ならしめ、現在では心臓外科領域における主要な研究課題の一つとなっている。

本論文では、術中において手術手技の変更などを行なった際に必要となる心筋保護手段の変更の問題を取り上げたが、これは重要でありながらも看過され易い問題であり、特に再灌流傷害との関係から追求した点優れた着眼点を有している。

本研究はまず臨床成績とその考察から問題提起を行ない、これを実験的に解明せんとする試みが行なわれている。

臨床上の問題について見ると、術中心筋保護手段の変更（特に間歇的大動脈遮断→冷却心停止液および心局所冷却の併用）を行なった場合、比較的短時間の阻血心停止にもかかわらず、術後一定の時間をへて重篤な低心拍出状態に陥入る傾向が示された。これについては再灌流傷害の存在を示唆すると考察しているが、この問題に言及した報告は未だ見られない。

実験は臨床における同一の条件下で体外循環下に大動脈遮断を行ない、諸条件を設定している。まず実験Aにおいては間歇的大動脈遮断を左心系を空虚とした左心系手術モデルと、右心系のみを空虚とした右心系手術モデルの両者について、心拍持続時間、心筋組織 PO_2 ($t-PO_2$)、心筋組織 pH ($t-pH$) および心筋微細構造を比較している。この結果左心系手術モデルにおいては、短時間（3分）の再灌流では特に $t-pH$ の回復を得ることは困難であることが示された。この点についても未だ報告はなく興味ある結果といえよう。

実験Bは、実験Aの結果に基づき左心系手術モデルを用いて設定したものである。本実験の目的は、従来臨床で用いられている間歇的大動脈遮断（15分遮断3分間の再灌流2回）から冷却心停止液使用への心筋保護手段の変更と（Ⅱ群）、 $t-pH$ を示標に十分な再灌流を行なったⅢ群と比較することにより、術後合併する重篤な低心拍出状態の実体を明らかにせんとするものである。上記心筋保護手段の変更後冠血流を再開した際には、Ⅱ群においては、再灌流60分の時点でも $t-pH$ 、酸素、摂取率、嫌気性代謝率とも改善を示さず、更に形態学的にも心筋浮腫の程度がⅢ群に比し有意に強い傾向を強調している。即ち、Ⅱ群において高度の再灌流傷害が存在し、術後低心拍出状態の原因となると考察している。

これらの実験から現在用いられている左心系手術での間歇的大動脈遮断法の危険性を示すとともに、再灌流に十分な時間をかけること、更にこの際の示標として $t-pH$ の有用性を強調している。また心筋保護手段の変更に際しても、この点に留意することにより、再灌流傷害を最小限に止めることが可能と述べている。これらの結論は何れも新知見であり、心臓外科の臨床面に直結した重要な知見であり、学位論文に値するものと認める。