

Anoxic Cardiac Arrest に対する心筋保護 対策に関する実験的ならびに臨床的研究

山口大学医学部外科学教室第1講座 (主任：八牧力雄教授)

古 川 昭 一

〔原稿受付：昭和52年12月28日〕

Myocardial Protection against Anoxia : Experimental and Clinical Evaluations

SHOICHI FURUKAWA

From the First Department of Surgery, Yamaguchi University
School of Medicine (Director : Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

Experimental Studies

1) Experimental results* previously obtained in our laboratory demonstrated that the continuous coronary perfusion of a glucose-insulin-potassium solution (GIK)** during myocardial ischemia doubled the maximal safe period of anoxic arrest at normothermia. Practically, this maneuver is somewhat troublesome, because a catheter for the coronary perfusion must be kept in the root of the aorta and the perfusate must be sucked from the coronary sinus throughout the intracardiac repair. The effect of shortterm coronary perfusion on the anoxic myocardium was studied.

2) Anoxic arrests of 30, 60 and 90 minutes, respectively, were induced in dogs by cross-clamping the ascending aorta during cardiopulmonary bypass. The following myocardial protections were performed :

Group I : no intervention.

Group II : coronary perfusion with warm GIK (34.8°C, average).

Group III : propranolol (6 µg/kg) was given intravenously 2 minutes before the start of myocardial ischemia.

Group IV : coronary perfusion with cold, half-diluted blood (7.2°C, average).

Group V : coronary perfusion with cold GIK (6.0°C, average).

* Murata, T. : Anoxic Cardiac Arrest in the Dog : Its Safe Period and Myocardial Protection. Arch. Jap. Chir., 46 : 406, 1977.

** The perfusate was 1,000ml of 5% glucose in water containing regular insulin (100units), potassium chloride (20mEq) and sodium bicarbonate (4mEq).

Key words : Anoxic cardiac arrest, Myocardial protection, Strnke work, Vpm, EVR, GIK-solution.
Present address : The 1st Department of Surgery, Yamaguchi University, School of Medicine, Ube, Yamaguchi, 755, Japan.

Group VI : coronary perfusion with cold saline (7.1°C, average).

Immediately after cross-clamping the ascending aorta, each solution was perfused into the proximal aorta for 2 minutes with a gravity-flow reservoir 100 cm. above the heart level. In Groups IV, V and VI, topical cardiac cooling with ice slush was simultaneously initiated. In these 3 groups myocardial temperature decreased to below 5°C within several minutes. To assess the protective effect of each type of intervention upon the heart, cardiac function was measured before and after anoxic arrest, by 1) left ventricular stroke work (SW), 2) the physiologic maximal shortening velocity of the contractile element (Vpm), and 3) coronary arteriovenous lactate difference.

3) Results.

- i) The coronary perfusion with warm GIK (Group II) and the intravenous administration of propranolol (Group III) protected the myocardium slightly from 30 minutes of anoxia, but did not protect at all from 60 minutes of anoxia.
- ii) The coronary perfusion with cold blood, cold GIK and cold saline combined with topical cardiac cooling with ice slush (Group IV, V and VI) resulted in significant cardiac preservation during 60 minutes of anoxic arrest.
- iii) Only the coronary perfusion with cold GIK in combination with topical cardiac cooling definitely protected the myocardium from 90 minutes of anoxia.
- iv) When the heart was not cooled, anaerobic glucose metabolism in the myocardium progressed during the 30- and 60-minute periods, respectively, of anoxia, but did not progress further during the 90-minute period of anoxia. On the contrary, when the heart was cooled the metabolism progressed gradually even during 90 minutes of anoxia.

Clinical Studies

1) Since it was demonstrated experimentally that the myocardium was satisfactorily protected from anoxia by cold GIK coronary perfusion in combination with ice slush topical cardiac cooling, the principle of this maneuver was used in open heart surgery on 7 patients, chiefly those with mitral valve diseases.

2) After general hypothermia (25°C) had been achieved, GIK at room temperature was perfused in the same manner as described in the experimental studies and the heart was cooled by irrigating chilled saline into a pericardial cradle immediately after cross-clamping the ascending aorta. The pattern of clamping for an average of 15 minutes, then declamping for 2 minutes, was repeated during the entire period of intracardiac manipulation.

3) Results.

- i) There was no correlation between the periods of myocardial anoxia and the depression of cardiac function, as measured by SW and Vpm.
- ii) The endocardial viability ratios determined post-operatively in 5 patients showed that the myocardial demand and supply were well-balanced in all cases.
- iii) Two of the 7 patients died but not of myocardial damage.

I 緒 言

開心術に際し、心内操作を容易且つ確実にこなうためには、静止無血野を得ることが必要である。したがって、体外循環下に、上行大動脈血行遮断による anoxic cardiac arrest が、しばしば用いられている。しかしこれには時間的制約があり、この点に関して多くの研究が行われてきた。常温下における健常心に対する anoxic arrest の安全限界は30分であるとする報告が多い¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。阻血に対する心筋保護対策の1つとして、教室の村田⁵⁾は、anoxic arrest 中の GIK 液 (5%ブドウ糖液中にインシュリン100u/L、塩化カリウム 20mEq/L、重炭酸ナトリウム 4mEq/L を含有) の、持続的冠灌流により、常温下の安全限界である30分を60分に延長し得ることを実験的に立証した。しかし、本法を行うにあたっては、大動脈根部に冠灌流用細管を心内操作中刺入しておく必要があり、その上心筋を灌流した後、冠静脈洞より流出する GIK 液を持続的に排除しなければならぬので、いささか繁雑である。したがって、著者は可能な限り大量の GIK 液を短時間に冠灌流する方法に改め、その効果を検討するとともに、本法とその他の心筋保護法を比較した。

II 実験的研究

1. 対象および方法

体重9~13kgの雑種成犬を、sodium pentobarbital (Nembutal) 30mg/kg の静注により麻酔した後、気管内に挿管し、従量式呼吸器 (Aika Respirator R-60) を用い、室内空気による調節呼吸を行った。左股動脈内に、それぞれ細管を挿入し、動脈圧および中心静脈圧の測定と採血の用に供した。第4肋間で、胸骨を横断して両側開胸を行い、まず奇静脈を結紮し、上・下大静脈および上行大動脈の周囲に血流遮断用テープを繞らせた。冠静脈血採取用細管を右房内に、減圧兼圧測定用細管を心尖部より左室内にそれぞれ挿入した。さらに、サーミスターを左室前壁に刺入し、血流計プローブを上行大動脈根部に装着した。ヘパリン 3mg/kg を静注した後、脱血管 (Bardic #14) を右外頸静脈および同股静脈よりそれぞれ上・下大静脈に、送血管 (Rüsch #12) を右股動脈に挿入し、人工心肺装置に連結した。体外循環回路の充填には、8mg のヘパリンを加えた同種新鮮血 800ml と乳酸加リンゲル液 200ml を用いた。落差により脱血し、ポンプにより送血した。人工肺には、Temptrol Disposable Blood

Oxygenator, Model Q 110 を用い、3l/min. 純酸素を吹送し、これに内蔵された熱交換器により、灌流中、動物の体温を常温に保持するよう努めた。送・脱血の均衡が得られたところで、完全体外循環に移行し、所定の時間、上行大動脈を鉗子で狭み、anoxic cardiac arrest を行った。冠循環の再開後、10分間の補助循環を行い、必要があれば2回を限度とする電気的除細動を行った。心蘇生後、さらに10分間の補助循環を追加し、ポンプを停止した。この際、心臓・血管系に作用する一切の薬剤は使用しなかった。

犬を下記の6群に分け、各群3頭宛とし、I~IV群の各群に対し、それぞれ30, 60, 90分の anoxic arrest を、V, VI群に対しては、60および90分の arrest を行った。

I 群 (無処置) : なんら心筋保護対策を行わなかった。

II 群 (加温 GIK) : 冠血流遮断後、加温 GIK 液 (5%ブドウ糖 1,000ml, インシュリン 100単位, 塩化カリウム 20mEq, 重炭酸ナトリウム 4mEq) を、大動脈根部を穿刺し、150cm の落差で2分間、冠灌流した。使用に先立ち、GIK 液の瓶を 36°C の恒温槽に浸して加温した (灌流時の液温は $34.8 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ であった)。

III 群 (propranolol) : 冠血流遮断の2分前に、ベータ遮断剤である propranolol (Inderal) $6\mu\text{g/kg}$ を静注した。

IV 群 (冷却血液) : 冠血流遮断直後、冷却50% 稀釈同種血を、II 群におけると同様、冠灌流し、さらに ice slush による局所心冷却を追加した。使用に先立ち、血液の瓶を氷水に浸して冷却した (灌流時の血液温は $7.2 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ であった)。

V 群 (冷却GIK) : 冷却 GIK 液を冠灌流し、さらに、ice slush による局所心冷却を加えた。IV群におけると同様に、GIK 液を冷却した (灌流時の液温は $6.0 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ であった)。

VI 群 (冷却生食水) : 冷却生食水を冠灌流し、さらに局所心冷却を加えた。IV群におけると同様に生食水を冷却した (灌流時の液温は $7.1 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ であった)。

なお、I~III群では、加温した生食水を心表面に灌注し、anoxic arrest 中の心筋温を 34°C 以上に保った。

体外循環開始直前および終了直後に下記の如き測定を行い、記録装置 (日本光電社製 PMP-3004M) で記録した。

i) dp/dt : トランスジューサー (MPU-0.5) を用い、

圧用ブリアンブ (AP-300G) を介して得られた左室内圧を、微分用ブリアンブ (S-34077) により測定した。

- ii) 心拍出量：大動脈の根部に装着した体内型血流プローブ (FA-0140) を使用し、電磁血流計 (MF-26) で測定した。

上行大動脈遮断直前および同解除直後に、冠動・静脈血乳酸較差を下記の如く算出した。

- i) 冠動脈血の代りに股動脈血を用い、冠静脈血は右房内細管により、上行大動脈遮断直前および同遮断解除後45秒に採血した⁶⁾。

- ii) 冠動・静脈血を 0.6N の HClO_4 で除蛋白し、3,000rpm で10分間遠心分離した後、上清に Lactate-Test Combination (Boehringer 社) を加え、日立124分光光度計により、366m μ の波長を用い、酵素学的に乳酸を測定し⁷⁾、冠動・静脈血乳酸較差を算出した。

その他 PaO_2 , PaCO_2 , 動脈血 pH を Corning 社製 Model 160 pH・血液ガス分析装置で、Ht を毛細管ヘマトクリット計 (Adams Readacrit Microhematocrit Centrifuge) で、Hb を Erma Hb-Meter (Model 303) で測定した。 PaCO_2 , pH, Hb の値を用い、Siggaard-Anderson Nomogram⁸⁾より base excess を算出した。なお、全実験経過を通じ、中部食道および直腸温、心電図 (第2肢誘導) を記録した。

心機能の評価

心機能の指標として、anoxic arrest の前後に、左室1回仕事量と Vpm (the physiologic maximal shortening velocity of the contractile element) を測定し、それらの変動を、arrest 前値に対する後値のパーセントで表わした。

- i) 左室1回仕事量は下記の式により算出した。

$$SW = \frac{(\bar{A} - \bar{LA}) \times SV \times 1.36}{100}$$

但し、SW：左室1回仕事量 (gM)

$\bar{A}$ ：動脈平均圧 (mmHg)

$\bar{LA}$ ：左房平均圧 (mmHg)

SV：1回心拍出量 (ml)

- ii) Vpm(sec⁻¹)、すなわち (dp/dt/kp) maxは、左室内圧曲線により dp/dt/kp を算出し、これを長軸に、対応する左室内収縮期圧を横軸にとりて曲線を描き、この曲線より算定した⁹⁾。但し、k=28。

2. 結果

Table 1. に示す如く、体外循環中 (流量 86.0 $\pm$ 21.5 ml/kg/min, 灌流圧 68.2 $\pm$ 16.6mmHg), 犬の体温は、ほぼ常温に近く保たれた。しかし、体外循環終了後は著しい代謝性アシドーシスをきたした。但し、補正はしなかった。

Table 1. Body temperature, Ht, pH, PaO_2 , PaCO_2 and base excess before and after extracorporeal circulation

	Before	After
Body Temp. (°C)		
Esophagus	36.0 $\pm$ 1.9	35.3 $\pm$ 1.5
Rectum	36.6 $\pm$ 1.3	35.7 $\pm$ 1.6
Ht (%)	34.0 $\pm$ 6.9	32.9 $\pm$ 7.3
pH	7.54 $\pm$ 0.11	7.26 $\pm$ 0.13
PaO_2 (mmHg)	68.9 $\pm$ 16.7	65.5 $\pm$ 17.6
PaCO_2 (mmHg)	12.2 $\pm$ 4.6	16.7 $\pm$ 8.3
Base Excess	-9.8 $\pm$ 3.4	-19.0 $\pm$ 4.9

During pump support, the flow rate and pressure were 86 $\pm$ 22 ml/kg/min. and 68 $\pm$ 17mmHg, respectively.

Table 2. に示す如く、加温または冷却 GIK 液冠灌流を行うと (II, V群), 他の群と異り、1分以内に心室細動を経ずして、心静止に移行した。2分間の冠灌流で、加温 GIK 液 259 $\pm$ 45ml (II群), 冷却稀釈血 200 $\pm$ 27ml (IV群), 冷却 GIK 液 180 $\pm$ 24ml (V群), 冷却生食水 250 $\pm$ 82ml (VI群) が使用され、IV, V, VI群では冠灌流後、心筋温はそれぞれ 16.8 $\pm$ 3.5, 21.7 $\pm$ 1.9, 20.6 $\pm$ 4.9°C に低下し、いづれに対しても、さらに ice slush による局所心冷却部を追加すると、5~10分後に心筋温は 5°C 以下となった。

Table 2. Time lapse from cross-clamping of ascending aorta to cardiac arrest

Group	Time lapse (sec.)	Cardiac arrest
I	793 $\pm$ 546	Fibrillation
II	49 $\pm$ 29	Standstill
III	656 $\pm$ 324	Fibrillation
IV	89 $\pm$ 96	Fibrillation
V	29 $\pm$ 9	Standstill
VI	125 $\pm$ 74	Fibrillation

1) 心蘇生 (Table 3.)

30分の arrest 後, すべての群 (I~IV群) のそれぞれ3例は, 全部, 心臓の洞調律を回復し, しかも, 有効心拍出量 (心機能測定可能) を得ることができた。

Table 3. Number of hearts regaining effective cardiac output after anoxic arrest

Group	Arrest time (min.)		
	30	60	90
I	3	2 (3)	0 (2)
II	3	2 (3)	1 (3)
III	3	2 (3)	1 (2)
IV	3	3	3
V		3	3
VI		3	3

Figures in parentheses indicate the number of hearts resuming sinus rhythm.

arrest が60分になると, I~III群では, 全例が洞調律を回復したにもかかわらず, 各群の1例は, 有効心拍出量を得ることができなかった。IV~VI群では, 全例有効心拍出量を得ることができた。

90分の arrest 後, I群の1例は心拍を再開せず, 残りの2例はこれを回復したが, 有効心拍出量を得るに至らなかった。II群では全例が心拍を再開したが, 有効心拍出量を得たのは1例のみで, III群では3例中2例が心拍を再開し, そのうち1例が有効心拍出量を得た。しかし, IV~VI群では全例に心蘇生が成功し, しかも自らの心力で循環を維持することができた。

2) 左室1回仕事量 (Table 4, Fig. 1)

左室1回仕事量の変動を arrest 前値に対する後値のパーセントで表わすと, 30分の arrest 後では, IV群 76.12 ± 38.45 , II群 47.42 ± 13.41 , III群 32.27 ± 17.22 , I群 30.64 ± 1.76 とこの順に減少度が大きくなった。

arrest が60分になると, IV群 60.64 ± 10.97 , VI群 49.37 ± 3.87 , V群 48.17 ± 7.13 の順となり, 各群とも, arrest 30分後のI群における変動値との間に, 統計的有意差を認めた ($P < 0.05$)。その他の3群 (I~III群) ではいずれも30%以下 (arrest 30分後のI群における変動値以下) となった。

90分の arrest 後では, V群 53.83 ± 12.57 (arrest 30分後のI群における変動値との間に統計的有意差, $P < 0.05$ を認めた), VI群 40.50 ± 31.47 , IV群 15.57 ± 8.09 , 残りの3群 (I~III群) では極めて低値を示した。

Table 4. Stroke work (gM) before and after anoxic arrest

Arrest time (min.)	Group	Pre-arrest	Post-arrest	Change rate
30	I	5.84 ± 0.42	1.79 ± 0.24	30.64 ± 1.76
	II	8.76 ± 0.93	4.20 ± 1.36	47.42 ± 13.41
	III	7.71 ± 1.88	2.26 ± 1.10	32.27 ± 17.22
	IV	8.08 ± 0.85	5.92 ± 2.49	76.12 ± 38.54
60	I	7.37 ± 3.88	1.64 ± 1.85	15.62 ± 13.50
	II	6.18 ± 1.55	1.11 ± 0.91	21.16 ± 21.25
	III	7.40 ± 1.05	0.99 ± 0.88	12.67 ± 10.01
	IV	9.41 ± 3.93	5.90 ± 2.91	60.64 ± 10.97
	V	5.44 ± 1.85	2.49 ± 0.57	48.17 ± 7.13
	VI	10.63 ± 1.45	5.27 ± 0.97	49.37 ± 3.87
90	I	6.51 ± 1.06	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	II	8.80 ± 2.21	0.58 ± 0.82	5.03 ± 7.12
	III	7.58 ± 1.04	0.11 ± 0.14	1.67 ± 2.37
	IV	9.01 ± 4.44	1.54 ± 0.98	15.57 ± 8.09
	V	3.91 ± 0.59	2.03 ± 0.28	53.83 ± 12.57
	VI	12.81 ± 1.18	5.04 ± 3.73	40.50 ± 31.47

The rate of change is shown by representing the post-arrest value as a percentage of the pre-arrest value.

Changes in Stroke Work, V_{pm} and Coronary Arteriovenous Lactate Difference after Anoxic Arrest

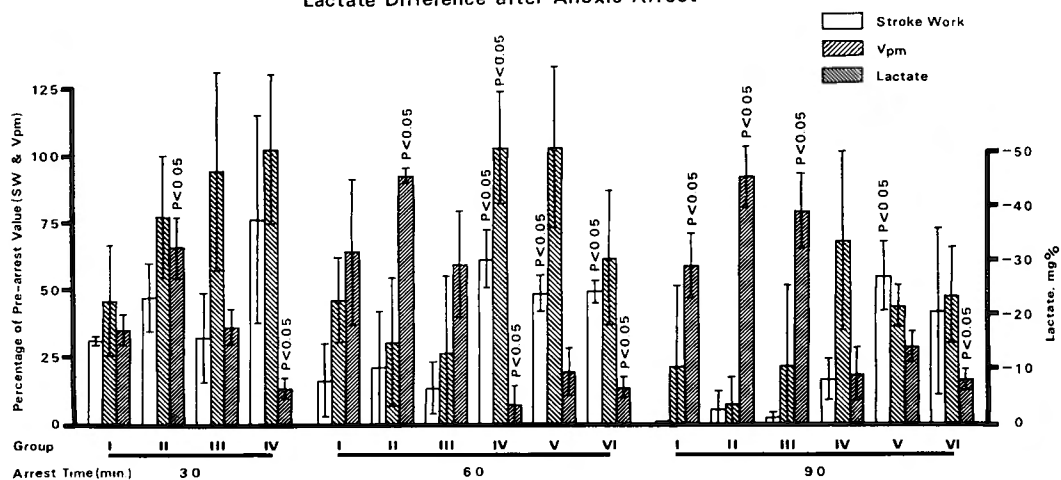


Fig. 1. The change rates, i. e., the post-arrest values of stroke work and V_{pm} represented as percentage of their pre-arrest values, and the coronary arteriovenous lactate differences after arrest, are shown by bar graphs. The determinations in Group I, subjected to 30 minutes of arrest, were regarded as control values.

Table 5. V_{pm} (sec^{-1}) before and after anoxic arrest

Arrest time (min.)	Group	Pre-arrest	Post-arrest	Change rate
30	I	5.06 ± 1.89	1.94 ± 0.21	45.98 ± 20.58
	II	2.51 ± 0.75	2.02 ± 1.10	77.28 ± 23.45
	III	2.80 ± 0.59	2.46 ± 0.82	93.99 ± 36.91
	IV	3.89 ± 1.41	3.57 ± 0.43	101.86 ± 28.06
60	I	4.76 ± 2.23	2.53 ± 1.64	45.87 ± 15.50
	II	5.89 ± 2.44	1.17 ± 0.28	29.59 ± 24.06
	III	7.64 ± 4.50	3.27 ± 4.02	26.38 ± 28.95
	IV	3.73 ± 0.93	3.72 ± 0.92	102.38 ± 20.67
	V	4.82 ± 1.59	5.06 ± 2.76	101.83 ± 29.57
	VI	3.45 ± 1.24	2.01 ± 0.91	61.18 ± 24.73
90	I	2.23 ± 0.80	0.21 ± 0.30	21.00 ± 29.70
	II	4.32 ± 2.63	0.60 ± 0.84	7.42 ± 10.49
	III	3.11 ± 1.38	0.54 ± 0.74	21.05 ± 29.76
	IV	5.55 ± 1.14	3.50 ± 1.32	67.28 ± 32.56
	V	2.88 ± 1.85	1.24 ± 0.90	43.18 ± 7.84
	VI	2.86 ± 0.17	1.36 ± 0.55	47.23 ± 18.20

The rate of change is shown by representing the post-arrest value as a percentage of the pre-arrest value.

要約すれば, 60分の arrest 後, 冷却稀釈血液 (IV群), 冷却 GIK 液 (V群), 冷却生食水 (VI群) の2分間冠灌流のそれぞれに ice slush による局所心冷却を併用する方法は, 左室1回仕事量の変動よりみて, 有意な心筋保護効果を示した。しかし, arrest が90分になるとV群においてのみ, これが認められた。

3) Vpm (Table 5, Fig. 1)

Vpm の変動を arrest 前値に対する後値のパーセントで表わすすと, arrest 30分後では, IV群 101.86 ± 28.06 , III群 93.99 ± 36.91 , II群 77.28 ± 23.45 , I群 45.98 ± 20.58 の順となった。I群と他群との間には統計的有意差はなかった。

60分の arrest 後では, IV群 102.38 ± 20.67 (30分 arrest 後のI群との間に統計的有意差, $p < 0.05$ を認めた), V群 101.83 ± 29.57 , VI群 61.18 ± 24.73 , I群 45.87 ± 15.50 , II群 29.59 ± 24.06 , III群 26.38 ± 28.95 の順となった。

90分の arrest 後は, IV群 67.28 ± 32.56 , VI群 47.23 ± 18.20 , V群 43.18 ± 7.84 , III群 21.05 ± 29.76 , I群 21.00 ± 29.70 , II群 7.42 ± 10.49 の順になった。

要約すれば, arrest 60分後の Vpm の変動よりみて, 冷却稀釈血液冠灌流兼局所心冷却 (IV群) が素晴らしい心筋保護効果をもたらした, 冷却 GIK 液冠灌流兼局所心冷却 (V群) はこれに近い効果を示した。冷

却生食水冠灌流兼局所心冷却 (VI群) もかなり効果的であった。加温 GIK 液冠灌流 (II群) および propranolol 静注 (III群) は無効であった。

arrest 90分に対しては, IV~VI群にかなりの心筋保護効果が認められた。

4) 冠動・静脈血乳酸較差 (Table 6, Fig. 1)

好気性状態では, 冠動・静脈血乳酸較差は正であるが, anoxic arrest により心筋内に嫌気性解糖が起るので負となる。

30分の arrest 後では, I および III 群は, それぞれ -17.4 ± 3.0 および -17.8 ± 3.3 と近似値を示し (mg% なる単位は省略, 以下同じ), II 群では -33.0 ± 6.2 と, I 群との間に統計的有意差 ($P < 0.05$) をもって, 較差は拡大したが, IV 群では, -6.6 ± 2.0 と有意差をもって較差は縮少し, 嫌気性糖代謝の抑制を示した。

arrest が60分になると, I 群 -31.9 ± 13.8 , II 群 -46.2 ± 1.4 (arrest 30分後のI群との間に統計的有意差, $p < 0.05$, あり), III群 -29.4 ± 9.9 と, いずれも arrest 30分後の値よりもほぼ13mg%ほど較差は拡大し, 嫌気性糖代謝が進行状態にあったことを示した。しかし, IV群 -3.3 ± 3.4 , V群 -9.7 ± 4.3 , VI群 -6.6 ± 1.8 と較差は僅少であるので, この3群では代謝が抑制されたものと思われる。

90分の arrest 後では, I 群 -29.0 ± 6.1 , II 群 -45.3

Table 6. Coronary arteriovenous lactate difference (mg%) after anoxic arrest

Arrest time (min.)	Group	Artery	Vein	Difference
30	I	86.6 ± 6.8	104.0 ± 3.9	-17.4 ± 3.0
	II	88.4 ± 6.8	121.4 ± 12.2	-33.0 ± 6.2
	III	96.0 ± 17.3	113.7 ± 19.7	-17.8 ± 3.3
	IV	95.3 ± 18.8	101.9 ± 19.1	-6.6 ± 2.0
60	I	81.7 ± 9.2	113.5 ± 21.0	-31.9 ± 13.8
	II	102.6 ± 13.8	148.8 ± 15.2	-46.2 ± 1.4
	III	119.8 ± 12.6	149.3 ± 21.8	-29.4 ± 9.9
	IV	70.6 ± 14.7	73.9 ± 13.5	-3.3 ± 3.4
	V	94.4 ± 14.0	104.1 ± 10.2	-9.7 ± 4.3
	VI	85.3 ± 11.9	91.9 ± 10.0	-6.6 ± 1.8
90	I	91.4 ± 17.6	120.5 ± 20.7	-29.0 ± 6.1
	II	76.2 ± 3.1	121.5 ± 3.5	-45.3 ± 5.4
	III	119.6 ± 9.5	158.8 ± 4.3	-39.2 ± 6.9
	IV	82.2 ± 16.1	91.3 ± 12.1	-9.1 ± 5.0
	V	100.1 ± 9.6	113.9 ± 8.6	-13.8 ± 2.9
	VI	76.2 ± 18.2	84.4 ± 18.7	-8.1 ± 2.1

±5.4, III群-39.2±6.9と較差はそれぞれの60分 arrest 後のものと近似し, 嫌気性糖代謝が停止状態にあったことを示した. しかし, IV~VI群では, それぞれ較差は, -9.1±5.0, -13.8±2.9, -8.1±2.1と僅少ではあるが, arrest 60分後のものより拡大し, 依然代謝は進行しつつあることを示した.

要約すれば, GIK 冠灌流の有無, すなわち心筋への基質投与の有無にかかわらず, 局所心冷却を併用しなければ, arrest 60分までは, 心筋の嫌気性糖代謝は進行したが, 90分の arrest 中はそれより更に進行したとはいえなかった. 冷却した血液, GIK 液, 生食水の冠灌流にそれぞれ局所心冷却を併用すると, 90分の arrest 後も緩徐ではあるが, 代謝の進行を認めた.

小 括

- 1) 加温 GIK 液の2分間冠灌流および propranolol 6 μ g/kg の静注は, 30分の anoxic cardiac arrest に対し, 左室1回仕事量および Vpm を指標とした心機能の変動より判定して, 軽度の心筋保護作用を有したが, 60分の arrest に対しては無効であった.
- 2) 60分の arrest に対しては, 冷却血液, 冷却 GIK 液, 冷却生食水の2分間冠灌流にそれぞれ局所心冷却を併用すると, 明かに心筋保護効果が認められた.
- 3) 90分の arrest に対しては, 冷却 GIK 液の2分間冠灌流兼局所心冷却のみが, 明かな心筋保護効果を示した.
- 4) 局所心冷却を用いなければ, 心筋の嫌気性糖代謝は arrest 30分から60分までは進行状態にあったが, arrest 90分中ではそれより更に進行しなかった. 局所心冷却を併用すれば arrest 90分中もこの代謝は徐々

に進行していた.

Ⅲ 臨床的研究

GIK 液2分間冠灌流兼心局所冷却が, anoxic arrest に対し優秀な心筋保護効果を発揮することが, 実験的に証明されたので, 本法の原理を臨床に応用した.

1. 対象および方法

対象は, 33才から53才, 平均43才の後天性僧帽弁膜症を主とする, 男性2例, 女性5例の計7例で, すべて NYHA の分類上3度に属するものであった (Table 7). 心係数は 2.94±0.60 l/min/M² (2.19~3.97l/min/M²) と正常域の下限にあり, 肺動脈楔入圧は 17±6 mmHg (9~25mmHg) と比較的高値を示した.

手術は全身麻酔下, 胸骨正中切開で, 心臓に達し, 上・下大静脈, 大動脈および肺動脈に血流遮断用テープを通し, sodium heparin 1.5mg/kg を静注した後, 右心耳より上大静脈へ, 左外腸骨静脈より下大静脈へそれぞれ脱血管を, 左外腸骨動脈へ送血管を挿入し, 3M² の Landé-Edwards 膜型肺2個と Brown-Harrison 型熱交換器を内臓した体外循環に連結した. まず, 心尖部より左室内へ減圧兼圧測定用細管を挿入し, つぎに大動脈根部に体内型血流計プローブを装着した. ここで動脈圧, 左室圧, dp/dt, 心拍出量および心電図 (第2肢誘導) を動物実験において述べたと同様の装置を用いて測定・記録し, 左室1回仕事量および Vpm を算出し, これらを arrest 前値とした. 術中は, 中心静脈圧, 動脈圧, 食道および直腸温, 心電図を連続的に測定・記録した.

脱血は落差で, 送血は Penco Heart Pump により

Table 7. Synopsis of patients

Case No.	Age (yrs)	Sex	Valvular Disease	Cardiac index (l/min./M ²)	Pressure (mmHg)			
					RA	RV	PA	Wedge
1	53	F	MSi	3.97	2	32/1	35/11	10
2	37	M	MS+AI	2.89	4	26/4	25/11	9
3	40	F	MS	2.69	2	24/16	30/12	16
4	43	F	MS	2.92	2	40/5	40/15	16
5	46	F	MS	2.19	7	32/7	28/16	20
6	33	F	MIs+TI	3.57	14	52/12	36/20	26
7	50	M	MS	2.36	17	56/18	40/29	25
Mean±SD				2.94±0.60				17±6

MSi=mitral steno-insufficiency, stenosis predominant. MS=mitral stenosis.

AI=aortic insufficiency. MIs=mitral steno-insufficiency, insufficiency predominant.

TI=tricuspid insufficiency. RA=right atrium. RV=right ventricle. PA=pulmonary artery.

体外循環を開始し、灌流冷却により、体温を約25°Cまで低下せしめた。右房切開後、上行大動脈を遮断し、大動脈根部の穿刺により約100cmの落差で、室温に保持した GIK 液を、2分間冠灌流し、冠静脈洞より流出する GIK 液は吸引排除した。ついで氷水で冷却した生食水を心のう内に満し、局所心冷却を加えた。

上行大動脈遮断は、2分間の遮断解除期間を挟み、間歇的に行ったが、1回の遮断時間は平均15分(2~33分)であった。心内操作終了後、加温により体温を34°C以上とし体外循環を停止した。直ちに前述の如く

心機能の測定を行い、これらを arrest 後値とし、前値と比較した。

心筋層内側(心内膜側)の血流は主として、あるいは全く拡張期においてのみ認められるので、この部の血流量は拡張期における大動脈圧曲線と左室拡張期圧(あるいは、平均左房圧)曲線とに囲まれた面積の広さ、すなわち diastolic pressure time index (DPTI) に相関する。また心筋の酸素需要量は、収縮期における大動脈圧曲線と基線によって囲まれた面積の広さ、すなわち tension time index (TTI) に依存する。し

ENDOCARDIAL VIABILITY RATIO

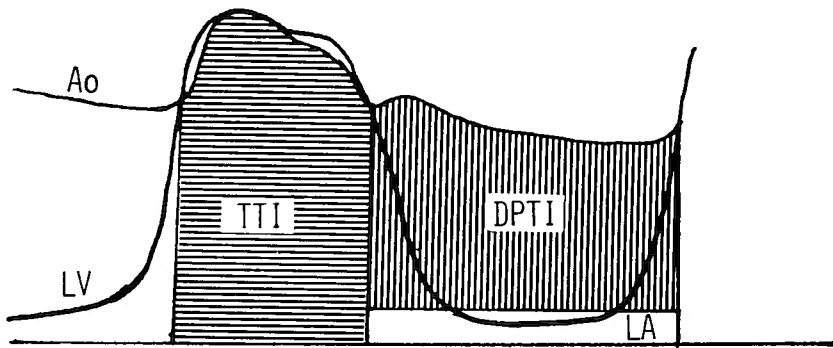


Fig. 2. The subendocardial flow of the left ventricle depends on the area between the aortic and left ventricular diastolic (or left atrial) pressures, i. e., the diastolic pressure time index (DPTI); while myocardial oxygen needs are related to the area between the aortic systolic pressure and the base line, i. e., the tension time index (TTI). Accordingly, the ratio of DPTI to TTI, i. e., the endocardial viability ratio (EVR), was determined by using a planimeter to monitor for discrepancies between supply and demand.

Ao=aortic pressure curve.

LV=left ventricular pressure curve.

LA=left atrial pressure curve.

たがって、心筋の血流状態は DPTI (供給) 対 TTI (需要) の比、すなわち Endocardial viability ratio (EVR) で表すことができ (Fig. 2), EVR が 0.75 以上であれば正常と判断されている¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。DPTI および TTI はプランニメーターを使用して測定し、EVR を算定した。

2. 結果

術式、術中の食道および直腸温、大動脈遮断時間の

総計、転帰は Table 8. で、術前後の左室1回仕事量および Vpm は Table 9. で示す。

大動脈遮断時間の総計が90分をこえるA群(症例1, 2, 7), 50~63分のB群(症例3, 4, 5), 39分のC群(症例6)の3群に分け、左室1回仕事量および Vpm の術前値に対する後値の百分率を比較するに、A群 $54.3 \pm 3.5\%$ および $61.7 \pm 27.0\%$, B群 $82.3 \pm 34.9\%$ および $60.7 \pm 29.2\%$, C群 13.3% および 80.7%

Table 8. Open heart surgery

Case No.	Procedure	Temperature (°C)		Total time of aorta cross-clamping (min.)*	Outcome
		Esophageal	Rectal		
1	MVR	23.5	26.0	93	Alive
2	MVR	23.5	24.5	93	Alive
3	OMC	25.0	25.5	52	Alive
4	MVR	24.0	21.0	63	Alive
5	MVR	21.0	21.5	50	Dead**
6	MVR+TVP	19.0	24.0	39	Dead***
7	MVR	18.5	20.0	92	Alive

* The pattern of cross-clamping the ascending aorta for an average of 15 minutes with a 2-minute declamping interval was repeated throughout.

** The cause of death was pneumonia.

*** The patient died from an unknown cause.

MVR=mitral valve replacement.

OMC=open mitral commissurotomy.

TVP=tricuspid valvulo-plasty with a Carpentier ring.

The mitral valves were replaced by Björk disc valves in Cases 1 and 2, and by Carpentier xenograft in Cases 4, 5, 6 and 7.

Table 9. Stroke work Vpm, and EVR before and after the operations

Case No.	Stroke work (gM)			Vpm (sec. ⁻¹)			EVR		
	Before	After	Change rate	Before	After	Change rate	Before	After	Change rate
1	38.69	22.90	58.88	3.21	0.78	24.30			
2	45.32	24.06	53.09	1.02	0.89	87.25	0.58	0.75	129.31
3	38.60	19.80	51.30	0.45	0.89	197.78	1.01	1.07	105.94
4	28.36	19.04	67.14	0.98	0.85	86.73	1.47	0.96	65.31
5	21.69	28.49	131.35	1.06	0.79	74.53	1.01	0.88	87.13
6	49.31	6.56	13.30	0.83	0.67	80.72			
7	41.03	20.85	50.82	0.35	0.26	74.29	1.66	1.00	60.24

Mean±SD in change rate 60.84±32.79

89.37±48.58

89.59±25.68

The Change rate of each determination is shown by representing the post-operative value as a percentage of the pre-operative value. In Cases 1 and 6, the endocardial viability ratio (EVR) could not be determined because of severe arrhythmia after surgery.

で、必ずしも大動脈遮断時間総計の長さにより一定の傾向を示すとはいえなかった。術後に EVR を測定し得た 5 例ではいずれも 0.75 以上で心筋に対する需要と供給は、良好に維持されていることを示した。

死亡したのは 2 例で、症例 5 は、第 1 病日に、術前 2.19l/min/M² であった心係数が 0.82l/min/M² に低下し、第 2 病日には 1.96l/min/M² と術前の約 90% にまで回復したが、不明の原因で死亡した。症例 6 は術前、既に脳塞栓症により半身不随をきたしていたもの

で、第 1 病日には心係数は 1.01l/min/M² と低かったが、第 7 病日で 2.58l/min/M² まで回復した。しかし第 8 病日より肺炎を合併し、第 11 病日で死亡した。

小 括

1) 僧帽弁膜症を主とする、後天性弁膜症例 7 例 (いずれも NYHA の 3 度以上) に対し、ほぼ 25°C の灌流冷却を行い、GIK 液 2 分間冠灌流に冷却生食水による局所心冷却を併用し、平均 15 分 (2~33 分) の間歇的大動脈遮断による総計 39~93 分の anoxic arrest

のもとに開心術を行った。

2) 7例中2例が死亡したが、死因は心筋障害によるものではなかった。

3) 術後の左室1回仕事量および Vpm の変動は大動脈遮断時間の総計の長短によって一定の傾向を示さなかった。

4) 術後 Endocardial viability ratio (EVR) を測定し得た5例ではすべて0.75以上、すなわち、正常値を示し、心筋に対する冠血流状態は良好に保持されていたものと思われた。

Ⅳ 考 察

大動脈遮断による心筋阻血は、術後の低心拍出量症候群発生に重要な役割を演じていることは否定できない¹³⁾。Buckberg 等¹⁴⁾によれば、心筋が全く阻血状態に陥らなくとも、tension time index (需要) 対 diastolic pressure time index (供給) の比が70%を下回る状態が1時間以上続けば、心内膜下心筋に散在性出血壊死巣を生ずる。Cooley 等¹⁵⁾¹⁶⁾は、開心術後の心筋の不可逆性強直状態、すなわち“stone heart”を報告し、この原因は心筋阻血に伴って起った嫌気性糖代謝によって、心筋細胞内の ATP が消費された結果と推論している。

阻血に対する心筋保護対策として、エネルギー源の供給、代謝の抑制、あるいは両者の併用が考えられる。

Austen 等¹⁷⁾¹⁸⁾は、心機能曲線より判断して、ブドウ糖を負荷すれば、心筋温37, 28, 10°Cのいずれの場合も心筋内に摂取され、心筋保護効果をもたらすと述べ、Hemitt¹⁹⁾は脂肪食摂取によって心筋内グリコーゲンは増加するので、アノキシア中も心機能はよく保持されると報告した。しかし、阻血中、心筋細胞よりカリウムが流出するので、これを補う目的で塩化カリウムをブドウ糖液に添加し、更にブドウ糖の心筋内摂取を促進するためインシュリンを、またアシドーシスを補正するために重炭酸ナトリウムを加えた、いわゆる GIK 液の冠灌流が一層効果的である⁵⁾²⁰⁾²¹⁾。なお、この溶液に含有されている塩化カリウムは心停止作用を有しているので、阻血に際し、心室細動を経ずして心静止をきたすので、心筋代謝抑制上有利である。著者は、加温(約34°C) GIK 液を、上行大動脈遮断と同時に2分間冠灌流し、その心筋保護効果を評価した。左室1回仕事量および Vpm より判断して、30分の阻血に対しては軽度の心筋保護作用をもたらした

たが、阻血が60分に延長されると、もはや効果なく、冠動・静脈血乳酸較差よりみて、負荷されたブドウ糖は使い果されるものと思われた。

Reul 等²²⁾は、“stone heart”防止対策として、全身低体温(30°C)に心局所冷却(26°C)を追加し、上行大動脈遮断の5分前に propranolol (6μg/kg) を静注することを推奨し、このベーター遮断剤は心室細動時間の短縮により、心筋の代謝を抑制するので、特に肥大大心に対して有用であると述べている。MacGregor 等²³⁾は propranolol (0.5または1.0mg/kg) の静注後、嫌気性エネルギー産生が停止するまで阻血を行い、常温下では防止できない“stone heart”も、低体温(28°C)下では完全に防止できることを立証した。著者は、心筋温をほぼ34°Cに保ち、propranolol (6μg/kg) の静注を行った。Vpm よりみて30分の anoxic arrest に対してはある程度の心筋保護作用を認めたが、乳酸代謝よりすればそれほど心筋の代謝が抑制されたとは思われなかった。

局所心冷却は、阻血に対して心筋保護効果を有することは事実である²⁴⁾²⁵⁾。Angell 等²⁾は犬の摘出心を種々な温度で保存し、心蘇生状態より、阻血の安全限界は37°Cで35分、24°Cで115分、15°Cで230分と報告した。局所心冷却には表面冷却と冠灌流冷却の2つがある。村上⁴⁾は実験的肥大大心に対して、ice slush による表面冷却下に心筋阻血を行い、左室壁の心内膜側に出血性壊死巣を認め、これは心筋の内層が十分に冷却されなかったためと解釈し、心腔内よりも同時に心筋を冷却するか、あるいは冠灌流により心筋を均等に冷却する必要があるものと結論した。Stiles 等²⁶⁾によれば還流静脈血が27°Cに低下するまで灌流冷却を行い、10°Cの等張液で3分間、心臓の表面冷却を行うと、上行大動脈遮断の有無にかかわらず、心室中隔温は0.7°Cだけ低下するが、心腔内よりの冷却を追加すると6.0°C、10°Cの心停止液(Normosol-R 1,000ml、塩化カリウム20mEq、塩酸プロカイン1g、50%ブドウ糖30ml、インシュリン20単位、重炭酸ナトリウム25mEq)の冠灌流(250ml)を行うと6.3°Cだけ下降した。したがって、彼等は心筋保護対策として、全身灌流冷却と冠灌流冷却の併用を選択的に行っている。松沢等²⁷⁾は上行大動脈遮断と同時に表面より局所心冷却を行うと、心筋温が低下するまでに、かなりの時間を要するので、2, 3分間、全身の灌流冷却を行うことにより心筋温を均等且つ速かに下降せしめ(約21.5°C)、冠血流遮断後は5°C以下に冷却した乳酸加リ

ンゲル液の心のう内灌注による局所心冷却を行い、心筋を低温に維持する方法を行っている。Tyers 等²⁸⁾によれば乳酸加リンゲル液を用いて冠灌流冷却を行うと、これによって心筋内の乳酸アシドーシスが増悪する。また、生食水を用いての冠灌流冷却は、心筋細胞内の基質を洗い流す欠点があり、その後の心機能に影響する⁵⁾。

著者は、冷却 GIK 液の2分間冠灌流に、ice slush による局所心冷却を併用すると、90分的心筋阻血に対しても、明らかな心筋保護効果があることを実験的に認めたので、この原理を臨床に応用し、開心術を行った。すなわち、7例の僧帽弁膜症を主とした後天性弁膜症例を対象とし、2例は死亡したが、死因はいずれも心筋障害によるものではなかった。術後、測定し得た5例の EVR はいずれも0.75以上で、冠血行動態は満足すべき状態にあったものと思われた。

V 総括および結論

雑種成犬8頭を用い、体外循環下に上行大動脈を遮断し、i) 無処置 (I群)、ii) 加温 GIK 液2分間冠灌流 (II群)、iii) propranolol 6 μ g/kg 静注 (III群)、iv) 冷却50%稀釈血液2分間冠灌流兼 ice slush による局所心冷却 (IV群)、v) 冷却 GIK 液2分間冠灌流兼 ice slush による局所心冷却 (V群)、vi) 冷却生食水2分間冠灌流兼 ice slush による局所心冷却 (VI群) を行い、それぞれの心筋保護効果を、心機能 (左室1回仕事量ならびに Vpm) および心筋内乳酸代謝の面から比較・検討し、下記の結果を得た。

1) II群では、30分的心筋阻血に対して、ある程度心筋保護効果が認められたが、60分となるとこれは認められず、負荷されたブドウ糖は消費されてしまうものと思われる。

2) III群では、30分の阻血に対し、軽度、保護効果があったように思われたが、乳酸代謝よりすれば、心筋代謝抑制は認め難かった。

3) IV、V、VI群では、心筋の代謝はよく抑制され、90分の阻血中も嫌気性糖代謝は徐々に進行していた。いずれにおいても、60分の阻血に対しては明かな保護作用が認められたが、阻血が90分に延長されると、V群においてのみこれが認められた。

4) 冷却 GIK 2分間冠灌流兼 ice slush による局所心冷却が、阻血に対し優秀な心筋保護効果をもたらすことが、実験的に立証されたので、この原理を臨床に応用した。すなわち、僧帽弁膜症を主とする後天

性弁膜症の7例を対象として、間歇的上行大動脈遮断下に開心術を行い、2例は死亡したが、いずれも心筋障害に原因するものではなかった。術後測定し得た5例では、Endocardial viability ratio はいずれも0.75以上を示し、満足すべき冠血流状態にあったものと思われた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師八牧力雄教授に深謝すると共に、直接御指導と御助言を頂いた藤井康宏ならびに小田達郎講師に感謝する。

本論文の要旨は、第29回日本胸部外科学会 (神戸, 1976) において発表した。

参 考 文 献

- 1) 小田達郎: 常温下冠血流遮断 (anoxic Cardiac Arrest) の安全限界に関する実験的研究. 日外宝 44 : 313, 1975.
- 2) Angell WW and Rikkers L et al : Organ viability with hypothermia. J Thorac Cardiovas Surg 58 : 619, 1969.
- 3) MacGregor DC and Mehta VS et al : Normothermic anoxic arrest of the heart. Is there a means of estimating the safe period? J Thorac Cardiovas Surg 64 : 833, 1972.
- 4) 村上泰治: 心筋局所冷却法に関する実験的研究、とくに左室肥大心の局所冷却について. 日胸外会誌 24 : 894, 1976.
- 5) 村田武穂: 冠血流遮断 (Anoxic Cardiac Arrest) の安全限界と心筋保護に関する実験的研究. 日外宝 46 : 406, 1977.
- 6) 野沢達郎: 体外循環における心筋代謝の臨床的研究——とくに上行大動脈単純遮断法および人為的心室細動法の安全限界について——. 日胸外会誌 18 : 70, 1970.
- 7) 水上茂樹, 鈴木チヨ: 乳酸の酵素的測定法. 臨床検査 10 : 631, 1966.
- 8) Siggard-Anderson O : Blood acid-base alignment nomogram. Scales for pH, PCO₂, base excess of whole blood of different hemoglobin concentrations, plasma bicarbonate and plasma total-CO₂. Scand J Clin Lab Invest 15 : 211, 1963.
- 9) Mirsky I and Ellison RC et al : Assessment of myocardial contractility in children and young adults from ventricular pressure recordings. Am J Cardiol 27 : 359, 1971.
- 10) Philips PA and Marty AT et al : A clinical method for detecting subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovas Surg 69 : 30, 1975.
- 11) Sarnoff SJ and Braunwald E et al : Hemodynamic determinants of oxygen consumption of

- the heart with special reference to the tension-time index. *Am J Physiol* **192** : 148, 1958.
- 12) Buckberg GD and Fixler DE et al : Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res* **30** : 67, 1972.
- 13) 中村和夫 : 低心拍動出量症候群. *胸部外科* **28** : 398, 1975.
- 14) Buckberg GD and Towers B et al : Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovas Surg* **64** : 669, 1972.
- 15) Cooley DA and Reul GJ et al : Ischemic contracture of the heart - "Stone Heart" *Am J Cardiol* **29** : 575, 1972.
- 16) Wukasch DC and Reul GJ et al : The "stone heart syndrome". *Surg* **72** : 1071, 1972.
- 17) Austen WG and Greenberg JJ et al : Myocardial function and contractile force affected by glucose loading of the heart during anoxia. *Surg* **57** : 839, 1965.
- 18) Greenberg JJ and Piccinini JC et al : Hyperglycemic coronary perfusion : Effect of hypothermia on myocardial function during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* **162** : 1046, 1965.
- 19) Hewitt RL and Lolley DM : Protective effect of myocardial glycogen on cardiac function during anoxia. *Surg* **73** : 444, 1973.
- 20) Hewitt RL and Lolley DM : Protective effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart. *Surg* **75** : 1, 1974.
- 21) Lolley DM and Hewitt RL et al : Retroperfusion of the heart with a solution of glucose, insulin, and potassium during anoxic arrest. *J Thorac Cardiovas Surg* **67** : 364, 1974.
- 22) Reul GJ and Romagnoli A et al : Protective effect of propranolol on the hypertrophied heart during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovas. Surg* **68** : 283, 1974.
- 23) MacGregor DC and Wilson GJ et al : Ischemic contracture of the left ventricle. Production and prevention. *J Thorac Cardiovas Surg* **70** : 945, 1975.
- 24) Griep RB and Stinson EB et al : Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery. *J Thorac Cardiovas Surg* **66** : 731, 1973.
- 25) 川上敏晃, 杉江三郎, 他 : 摘出心臓長時間保存の研究——4°C低温, 冠灌流法について——*胸部外科* **25** : 640, 1972.
- 26) Stiles QR and Hughes RK et al : The effectiveness of topical cardiac hypothermia. *J Thorac Cardiovas Surg* **73** : 176, 1977.
- 27) 松沢秀郎, 吉野武, 他 : 開心術における心臓局所冷却法 心臓灌流冷却法. *手術* **30** : 757, 1976.
- 28) Tyers GFO and Hughes et al : Protection from ischemic cardiac arrest by coronary perfusion with cold Ringer's lactate solution. *J Thorac. Cardiovas Surg* **67** : 411, 1974.