

Cardioplegia の現況

酒井圭輔* 田辺達三*

はじめに

人工心肺使用下に行うほとんどの開心術では、現在各種薬物を含む心停止液 (cardioplegic solution) を用いた心冷却灌流法 (hypothermic chemical cardioplegia) が術中心筋保護のため広く用いられている。特にここ数年間の cardioplegia の研究は盛んで、その進歩は著しく、心臓手術成績の向上に貢献してきた。そこで、本文ではこれまでの教室での cardioplegia の研究成果と内外の文献を中心にその現況と問題点につき概説を試みた。

Cardioplegia の歴史的背景

Melrose ら (1955年) により cardioplegia が臨床に導入され、cold, hypertonic, pH 7.8 の potassium citrate blood の使用が提唱された。しかし、original Melrose 液を用いた臨床成績は不安定で、その後20年間これは用いられなかった¹⁾。Bretschneider (1975), Kirsch (1972), Hearse (1976), Gay and Ebert (1973)²⁾ により再び研究成果が発表されて以来、再び臨床に应用されるようになり、さらに Buckberg による研究成果が臨床応用を普及させることになった¹⁾。教室でも数年間に及ぶ実験的研究の後、昭和49年10月より臨床に应用し満足すべき結果を得ている³⁾。

Cardioplegia の原理と液組成

Chemical cardioplegia の目的は安全に心臓を停止状態とし、Ca イオンの細胞内流入を防ぎ、心

筋のエネルギー需要を低下させ、これらの需要に見合ったエネルギーを産生し続けることのできる環境を作り、高エネルギーリン酸化合物を保存し、虚血により起こされる障害から心筋を保護し、再灌流後の心機能を良好に保つことにある。この目的を満足させるための chemical cardioplegic solution の組織の背景にある原理 (表1) は、①エネルギー需要を低下させ、虚血時の電氣的機械的工作によるエネルギーの浪費を防ぐため急速に心停止させる。②エネルギー需要をさらに低下させ、電氣的機械的活動の再開を防ぐため心筋全層の均等な低体温を保持する。③大動脈遮断時好気性あるいは嫌気性代謝の継続に必要な基質と酸素を補給する。④嫌気性代謝によって生ずる乳酸蓄積によるアシドーシスの防止、また低体温下での理想的 pH を維持するため buffer を投与する。⑤虚血と低体温に起因する避け難い細胞内浮腫を

表1 Cardioplegia の原理及び教室における方法と Cardioplegia 組成

原 理	方 法, 組 成
1) 急速心停止	電氣的細動誘発+急速注入
2) 低体温	心筋温 10~20°C
3) 基 質	グルコース 5.0 g/L
4) pH	8.0 (37°C)
5) 細胞内浮腫防止	hyperosmolarity (310-320 mOsm/L) low perfusion pressure
6) 電解質	Na (143 mEq/L), K (26 mEq/L) Ca (2.6 mEq/L), Mg (2.4 mEq/L) Cl (130 mEq/L)
7) 膜安定	ベータメサゾン
8) 酸素添加	酸素
9) washout	間歇的 (15~20分毎), 持続的

*北海道大学医学部第二外科

減少させるため高浸透圧を保つ。⑥細胞膜の安定化をはかり、その障害を防止し、hypocalcemiaを避ける。⑦代謝産物の wash-out, Ca イオンの細胞内移動の制限等¹⁾³⁾である。

A. 心停止液 (Cardioplegic solution) の組成:

理想的な電解質液組成は、停止剤として完全な心停止を得、かつ Ca イオンの細胞内流入を招かない K イオン濃度、細胞内代謝の維持および Ca イオン拮抗剤としての Mg イオン、Ca イオン流入を防ぐための Na イオン等が適当に配合されることが必要である。以下順に液組成につき述べる。

1. カリウム (K):

Kは細胞内に高濃度に存在し、その濃度較差は Na-K ポンプ作用により維持されている。高K濃度液は細胞膜の脱分極をもたらし、Na イオンの流入を抑え、瞬時的な心停止を起し、細胞外K濃度が高い限り拡張期心停止の状態が得られる。低体温は cardioplegia 状態にするために必要なK濃度を減少させる¹⁾。心筋障害を発生しうる有害な濃度はまだ明確ではないが、高濃度では細胞外Caの細胞内への取り込みを許し、心筋壁の緊張を増大し、心停止の間に ATP の破壊が起り、K濃度が 100 mEq/L を越すと心筋の拘縮、すなわち stone heart に至ることが報告されている⁴⁾。臨床応用でのK濃度は 40 mEq/L を越えない方が良いと思われていた。教室では各種の薬物を添加した modified Krebs 液 (K⁺26 mEq/L) を実験的に検討の上で、cardioplegic solution として多年にわたり臨床に用い良好な結果を得ている (表2)⁵⁾⁶⁾。しかし、液のKの至適濃度に関しては種々の報告があり、いまだ結論の得られていないのが現状で、心筋保護液の至適組成に関する研究の基本との考えより、至適K濃度を実験的に追求して来た。松浦による⁷⁾ ラット摘出心を用い、basic modified Krebs 液を基本液とした保護液の実験では、常温におけるKイオン濃度は 40 mEq/L が至適濃度と判定され、また 4°C 冷却液で灌流した群では 25, 40, 60 mEq/L 液で有意に良好な心機能の回復の得られることが明らかとなった。また同様の実験モデルを用いた高橋ら⁸⁾ の実験では、37°C の灌流で KCl 40 mM/L, MgCl₂ 13 mM/L の Mg イオン、Kイオンの組み合わせが心機能の面より至適の組み合わせであることが

表2 Modified Krebs 液組成(A)と1L中添加物(B)

A. Na ⁺	143.0 mEq/L
K ⁺	5.9 mEq/L
Ca ⁺⁺	2.6 mEq/L
Mg ⁺⁺	2.4 mEq/L
Cl ⁻	130.0 mEq/L
HCO ₃ ⁻	25-27 mEq/L
Dextran	6.0 g/L
Dextrose	5.0 g/L
Osmolarity	310-320 mOsm/L
pH	8.0 (37°C)
B. ATP アデホス 40 mg (1A)	
ベータメサゾン・ナトリウム 20 mg (1A)	
L-アスパラギン酸カリウム	K ⁺ 20 mEq (2A)
7%炭酸水素ナトリウム	40 ml (2A)
ノボヘパリン	10 mg (1 ml)

判明し、さらに検討中である。

2. マグネシウム (Mg):

Mg は主に細胞内イオンで、心筋細胞内代謝の補酵素としての機能を持ち、筋緊張をも調節する。Mg は Ca が細胞内へ取り込まれるのを阻止することにより心停止を起すので、Mg は一定濃度含む灌流液が望ましいとされている²⁾⁹⁾。教室では Mg⁺⁺濃度は 2.4 mEq/L のものを用いているが、実験的検討では K⁺ 40 mEq/L と Mg⁺⁺ 26 mEq/L の組み合わせが心筋逸脱乳酸、心機能の回復からみて至適濃度と考え、さらに検討している⁸⁾¹⁰⁾。

3. ナトリウム (Na):

Na⁺ の至適濃度としては、実験的には K⁺ 40 mEq/L, Mg⁺⁺ 26 mEq/L, pH 7.7 では心筋逸脱乳酸値と心機能からみて、Na⁺ 115 mEq/L が至適と考えられる¹⁰⁾¹¹⁾。

4. カルシウム (Ca):

血清中の Ca 濃度が低いと心筋収縮の引き金のために利用される Ca イオンが制限されるため心停止を起し、また心停止中のエネルギー消費を低下させることとなる。しかし、極端な低 Ca 濃度では Ca は細胞膜安定のため必要とされるため悪影響を与える¹⁾。Ca をまったく含まない溶液の灌流後 Ca を含む正常液で再灌流すると、心筋の機械的また電気的活動に不可逆的な障害を生じ、同時に細胞内イオン、酵素などの細胞外流出を招くことが知られている (Ca paradox)¹²⁾。高橋ら¹³⁾ は

Ca⁺⁺ の含まない 37°C の液で心臓を灌流すると modified Krebs 液による再灌流後全例全く拍動せず、Ca paradox 現象の生じることを実験的に確認している。しかし、4°C の灌流液を用いた場合には modified Krebs 液による再灌流後は Ca paradox はかなり抑制されていることも報告している。現在教室では血清 Ca イオン濃度に等しい 2.6 mEq/L を含む modified Krebs 液を用いている。

最近虚血心筋細胞内 Ca⁺⁺ 流入を減ずることにより reperfusion injury から心筋保護効果を期待し、Ca 拮抗剤が用いられている。Ca 拮抗剤は冷却灌流心停止中 Ca 流入と ATP の分解を防止し、冠血管の拡張により心停止液の輸送を改善し、心停止中にみられることがある microfibrillary activity を防止することにより心停止効果を高かめる可能性がある。また Ca 流入抑制と電氣的機械的心停止を維持することにより再灌流期間中心筋代謝の回復を改善し、術後の高血圧、不整脈、冠血管のスパズムの発生率を減少させるといわれている¹³⁾。しかし、すべての Ca 拮抗剤は心機能を抑制し、房室ブロックを発生させる可能性があり、その利点と欠点を秤にかけた上で使用する必要がある。現在、Verapamil¹⁴⁾、Nifedipine¹⁵⁾、Diltiazem¹³⁾ が心筋保護液中で用いられ、実験的・臨床的検討が行われており、心筋保護、冠動脈のスパズム防止による心室性不整脈の防止に役立つと考えられている。しかし、術中 S-A node、A-V node に影響し、それらの結節の不応期を延長し、術後ペースングを要した例¹⁴⁾¹⁵⁾、陰性変力作用のため電氣的機械的心停止の時間の長びくという報告¹³⁾がある。立木ら¹⁶⁾はラット摘出心を用い Langendorff 灌流下に Nicardipine の心筋保護効果について ³¹P-NMR を用い実験的検討を行った。教室で使用している modified Krebs 液に Nicardipine を併用することにより高エネルギーリン酸化合物は保護中良好に保存され、かつ再灌流時の再生も速かで、冠循環も保護中良好に保たれ、再灌流時の流量は非使用群より有意に高いことを認めた。Nicardipine 併用により心筋保護効果の増強されることが確かめられたため、臨床で検討しているが、前述のごとく電氣的機械的心停止時間の長引くことが観察されており、その使用量、投与方法等については、他の報告¹³⁾¹⁴⁾と同様さらに検討を要するものと思われる。

5. 基質：

虚血、心停止状態の心臓であっても細胞内代謝を維持するためにエネルギー産生は続けられる可能性があり、エネルギー産生のためには基質と代謝の行える環境、基質の補給が必要である。大動脈遮断後心停止前の電氣的機械的活動中にも基質は消耗するので、エネルギー産生のためグルコース、インシュリンを cardioplegic solution 中に付加することが勧められる¹⁾。Crystalloid cardioplegic solution である GIK 液あるいは教室で多年にわたり用いている modified Krebs 液にも前述の考えよりグルコースが含まれている。Modified Krebs 液中にグルコースは 5.0 g/L、Dextran 6.0 g/L が含有されているが、川端ら¹⁷⁾のラット摘出心での実験(心筋温 31~33°C 保存)では、上記組み合わせが有意に良好な心機能の回復の得られることを示している。しかし、一方では cardioplegic solution 中にグルコースが含有されるため、虚血中に乳酸産生が起り、組織の乳酸値レベルの増加がみられたが、虚血後の心収縮力の低下はみられなかったことを Guilbeau ら¹⁸⁾は報告している。間歇的灌流により代謝産物を wash-out するのが好ましいと思われる。

最近 glutamate 投与により虚血後の代謝、心機能の回復率が改善するという報告¹⁹⁾²⁰⁾、adenosine は虚血中の ATP の消耗を抑え、また reperfusion 時の ATP の充満を促進することにより心筋の保護効果を高かめるという報告²¹⁾がある。従来 of 低体温下に虚血心筋のエネルギー消費の抑制という考えから、積極的に灌流液中の基質を利用してエネルギーを補充しようとする考えが行われており、このような機序を促進する至適温度設定とともにこれからの研究課題であろう。

6. pH：

虚血心での基礎代謝分のエネルギー産生は嫌気性解糖作用に依存している。嫌気性代謝によるエネルギー産生は細胞内アシドーシスと解糖作用による乳酸産生により抑制される。適正な pH を維持しなければ十分な基質があっても嫌氣的なエネルギー産生の継続を障害する可能性がある。至適な酵素活動のための適当した pH は 17°C で 8.0~8.1 で、液体は 1°C 低温になる毎に pH は 0.0134 高くなることを考えると、37°C で pH 7.7~8.0 として用いるものが多い¹⁾。通常、car

dioplegic solution の補正のため bicarbonate, tromethamine (THAM) が用いられるが、最近の実験的検討では imidazole²²⁾, histidine²³⁾ なども cardioplegic solution に用い有効なことが報告されている。しかし、乳酸塩は低温中は良い buffer とはなりえず、また pH に無関係に嫌気性解糖作用を抑制するため使用すべきでないといわれる²⁴⁾。

高橋ら²⁵⁾ はラット摘出心を用いた 32-33°C, 40 分間浸漬保存実験では、modified Krebs 液の他の組成は一定にしたまま、Na は 100~115 mEq/L, Mg 26 mEq/L の電解質組成の時 pH 7.7 と心保護液がアルカリ側にある方が心機能の回復の良好なことを示している²⁵⁾。ほとんどの cardioplegic solution はアルカリ pH に維持されているが、低酸素虚血心筋に対しては軽度の細胞内アシドーシスが心筋保護効果のあることも報告されており、実験的に 15°C の摘出ラット心の global ischemia に pH 7.00 glutamate 含有 cardioplegic solution を用い最も良い心機能回復率のみられた報告²³⁾ もある。

7. 膜安定化:

細胞膜は虚血により最も傷つき易い心筋構造のため大動脈遮断による心筋虚血時膜損傷を避ける注意が必要である。この目的のため局所麻酔剤であるプロカインと各種のステロイド剤が用いられているが、その作用機序については不明の点が多い⁹⁾。

8. 浸透圧:

虚血による傷害の結果発生する心筋細胞の浮腫防止のため、液体を血管内に保つ必要があり、糖またはマンニトールの高張液を用い晶質浸透圧あるいはデキストラン、アルブミンなどの配合により膠質浸透圧を充分高める必要がある¹⁾。心停止液は少しく高張とし、晶質浸透圧として 350-400 mOsm/L が推奨されている¹⁾。しかし、Bodenhamer ら²⁶⁾ のごとく、臨床的検討では、マンニトール、あるいはアルブミンを含む crystalloid cardioplegia 液と非含有液の使用例の間に前者が優れているという結果は出なかったとの報告もある。

9. 酸素添加:

Crystalloid cardioplegia (CC) 液の酸素化により配合基質はより効果的に利用され、心筋へ十分な酸素を供給することにより好気性代謝が行わ

れ、心機能回復率と組織学的にみて非酸素化液に比し良好な実験成績²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾ が得られていてことより、教室を含め多数の施設では CC には酸素添加の上で使用している³⁾²⁹⁾。酸素化した CC は非酸素化液に比し臨床上優れていることが示され、また Blood cardioplegia に比較しても冠動脈閉塞疾患などでは均一な液の分布が可能で、低温下で酸素運搬ができる等の利点もみられる²⁹⁾。

10. その他の添加物:

虚血時心筋保護効果を高めるため心筋 ATP 産生増強を目的にインシュリンの大量投与³⁰⁾, cardioplegic solution の心筋分布改善のためニトログリセリンを併用³¹⁾, 心筋血流を増強し、酸素供給を増加する PGI₂³²⁾, ミトコンドリアの機能回復に役立つ、酸化附磷酸反応を高める可能性のある Coenzyme Q₁₀³³⁾, 冠血管拡張、抗不整脈、slow channel calcium flux の抑制効果をねらった Amiodarone³⁴⁾ などが実験・臨床的に検討されている。

B. Blood cardioplegia

Blood cardioplegia (BC) は浸透圧、酸素供給、エネルギー源などの点より、従来の CC より望ましい組成液として Buckberg らの実験的検討に基づいた臨床応用の報告³⁵⁾ 以来、BC が CC より優れているとする実験的研究³⁶⁾³⁷⁾、臨床的報告³⁸⁾³⁹⁾ が増えている。しかし、低温下で BC を用いる場合、血液性状の変化、特に血液流動性に対する温度の影響を考慮する必要がある。すなわち viscosity の上昇、赤血球変形能の低下、血球の sludging などが挙げられる。菊地ら⁴⁰⁾ は健常者の血液を用いた実験で、低温になるとヒト血液の微小孔 (5 μmφ) 通過速度は低下し、ヘマトクリットを 20%, 10% に下げた場合でも 15°C 以下ではフィルター通過速度の低下の著しいことを指摘している。また、室内放置血液では新鮮血に比しより低温の影響が大きいことより、川上ら⁴¹⁾ は新鮮犬血液を用い同様の実験を行った成績からは、そのヘマトクリット値を充分低下させ、液温としては 20°C 前後のものを使用することを勧めている。BC を高度低温下を用いると、血球の冠動脈毛細管の通過が障害され、心筋への酸素供給が不均一となり、心筋保護効果が低下する可能性が示唆される。

高橋ら⁴²⁾ は実験的に CC と BC を比較し、BC

はヘモグロビン 10 g/dl の液では 20°C で心機能の回復、心筋代謝面より CC より良好な結果を示しているが、10°C の低温下ではむしろ CC で有利な結果を得ている。また BC の至適血液濃度としてはヘマトクリット値 20% が有利と佐々木⁴³⁾ は報告している。

一方 BC においても CC 同様嫌気性代謝、高エネルギー燐酸化合物の消費は示されており、さらに BC 液は虚血心筋へカテコラミンを運搬し、血小板、白血球を運ぶことが知られている。CC に各種薬剤あるいは基質を混合したものに比し有利なこともなく、むしろ CC の方が BC より心筋保護法としてはより単純に行うとの考えもある¹³⁾⁴⁴⁾。

BC にみられる低温における血液性状変化による不均一な心筋への酸素供給の危険のない酸素化 Fluosol DA cardioplegia が注目され、長時間の大動脈遮断実験で BC に比較して優れた心筋保護効果が認められている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。

Cardioplegic solution の灌流条件

1. 早期の完全心停止

常温拍動下で大動脈を遮断すると心筋組織の P_{O_2} は 8 秒以内に 5 mmHg 以下となり、心筋は著しい酸素不足となり、糖質の好気性代謝によって生ずる ATP の産生は著しく低下する⁴⁷⁾。大動脈遮断後最初の 15 分間における ATP, ADP, AMP, CP の心筋含有量の減少はもっとも急速で⁴⁸⁾、心筋保護上にもっとも critical な時期が直後の数分間であり、この時期の心筋エネルギー源消費を効果的に抑制する方法は心筋保護上重要である。大動脈遮断後早期に完全心停止とするため Young 液が多く用いられており、冷却した cardioplegia 液を続いて比較的低压、急速注入を行う。この後間歇的に cardioplegia 液を注入し、虚血中完全心停止を得ることが心筋保護上重要である。

2. 低温

心筋を低温に維持することは心筋の代謝を低下させ、大動脈の遮断時間を延長させるため必要である。臨床では通常の冷却法で得られる心筋温は 10~20°C が普通で、安全な温度とされている⁴⁹⁾。Topical cooling を併用しない場合臨床的に心筋温 20°C 前後が教室症例で術中維持されている温

度である事実より、心機能、代謝面よりこの心筋温での保護効果を実験的に検討している。その成績では、1 時間前後の短時間の心筋灌流保護の安全上限心筋温度は 25°C で、20°C 前後の心筋温の維持で有効な心筋保護は可能と考えられた⁵⁰⁾。しかし、停止した心臓を 15°C まで冷却しても 0.27 cc/100 gm の酸素消費がみられること⁵¹⁾は、心筋の嫌気性代謝が進行し、エネルギー源の消費と代謝産物である乳酸、 H^+ の心筋蓄積のため再灌流後の影響が考えられる。従がって、現在ではより長時間の保護のためには topical cooling の併用により低温の確実な維持が必要と考えている。また単にエネルギー消費を抑えるのみでなく、積極的に ATP 産生を促進し、保護効果を向上させる方法も必要であろう。また最近、停止心を 10°C の低温に維持しても small amplitude electrical activity のみられる例があり、このような例では心筋保護効果の悪いことも報告されており⁵²⁾、確実な心筋保護中のモニターの必要性が強調される。

3. 灌流方法

Cold cardioplegic solution を用いた冷却灌流法としては、大動脈基部に穿刺し、非選択的に冠動脈を灌流する antegrade 法が一般的に用いられている。本法は僧帽弁手術、先天性心奇形手術などの大動脈弁閉鎖不全のないものに適している。本法では大動脈弁が閉鎖するのに十分で、冠動脈損傷、心筋浮腫をきたさない圧が適当である。ポンプを用い液を注入する方法、加圧器に液パックを入れて加圧下に液を注入する方法があるが、いずれにしても 100~150 mmHg 程度の加圧下に注入する。初回は 10 ml/kg、次回より 5 ml/kg で注入し、心筋温が 20°C 以上にならないようにすることが必要である。現在教室では他の多くの施設同様 ice slush を用いた topical cooling を併用し、低温を維持するようにしている。これに対し、大動脈弁閉鎖不全が中等度以上で、大動脈基部に切開を必要とするもの⁵³⁾、冠動脈の閉塞性疾患で冠血流が均等でない例⁵⁴⁾⁵⁵⁾では逆行性に冠静脈洞から灌流する retrograde 法が用いられる。

教室では基礎的動物実験的に検討した結果、臨床応用可能との結論を得たので⁵⁶⁾、昭和 50 年 9 月以降種々の工夫を加え、手技の改善を計り、前述のような症例に retrograde 法を使用している。

高K濃度液による cardioplegia 法にはとくに適した方法であるが、流量分布は解剖学的にみて右室自由壁と前方心室中隔が少ない。この事実は教室での検討による灌流中の心筋温の経過⁵³⁾、Shikiら⁵⁷⁾の Mercox を用いた心筋血管の corrosion casts の観察からも示されている。右室温の低下は左室よりも遅延し、retrograde 法は antegrade 法よりも冷却速度は遅く、到達する最低温も高いことが判っている⁵³⁾。従って、本法による心筋保護効果をさらに高める工夫として、antegrade 法を初回のみ併用、さらに topical cooling 法の併用が有効であることを強調したい。また retrograde 法の優れた点を生かすため適切なバルーン・カテーテルを用いることは重要である。本法を用いた教室での臨床経験からは、2～3時間は安全な大動脈遮断許容範囲と考える。

灌流液の投与方法として、antegrade 法では必要最少限の灌流液を間歇的に灌流するのが現在のところ一般的である。この利点としては、心停止、低体温の維持、酸性の代謝産物の wash-out、基質の補給、H⁺ 中和、適正な pH の維持、細胞浮腫の治療を考慮したものである。一般的には15～20分毎の間歇的灌流法を用いている。しかし、retrograde 法においては、右房切開下に冠静脈洞にバルーン・カテーテルを挿入固定し、50-80 cm H₂O の高さに架けた液パックから、あるいはポンプを用いて持続的灌流を行っている。

4. Reperfusion injury

大動脈遮断解除血流再開による心筋虚血の回復過程にみられる心筋障害は①細胞内 Ca の蓄積、②心筋細胞の浮腫の発生により虚血後の血流の減少、心室のコンプライアンスの低下、③運搬された酸素の利用障害等の特徴をもつ。これらは前述の虚血時心筋の十分な保護と血流再開時の手技に関係するものであり、細心の注意が必要である。特に再灌流時の灌流圧、温度、灌流液の電解質組成、pH 等の重要性が指摘されている⁵⁸⁾。最近、Metzdorfら⁵⁹⁾は実験的に 37°C の温度で再灌流を行うと creatinine kinase の放出は 28°C の時より小さく、心筋細胞、心機能の回復のため有利なことを報告している。

また実験的には O₂ に由来する free-radical (superoxide anion O₂⁻, hydrogen peroxide H₂O₂, hydroxyl radical OH) が心筋の細胞膜を障害し、

虚血心筋の reperfusion に関係した心筋障害の一つの役割をはたしていることが示されており、長時間の心筋虚血時 free radical scavenging agents である superoxide dismutase, catalase, mannitol 投与により reperfusion 後左心機能の有意に良好な回復をみたという報告がされた⁶⁰⁾。また oxygen free radical が虚血心筋での reperfusion injury の重要な原因と考える報告が相次いでおり、superoxide 生成機序として一つに心筋が perfuse される時 O₂ が供給され、hypoxanthine が xanthine に変換される時に発生すると考えられる⁶¹⁾。そのため Stewartら⁶²⁾は allopurinol が xanthine oxydase による hypoxanthine の触媒をブロックするという事実より、犬を用いた実験で術前72時間より allopurinol (50 mg/kg/day) を投与し、高カリウム生食水灌流液のみの群より良好な左心機能の回復が得られたことを報告している。

Cardioplegia 法を用いた心筋保護の臨床成績

教室での昭和56年1月より昭和60年12月までの心筋保護液使用例は229例 (antegrade 法184例, retrograde 法45例)であった。この中大動脈遮断時間が120分以上となった49例でその保護効果を臨床的に検討した。大動脈遮断時間は120～280分 (平均156.3±14.2分)である。280分の最長遮断例でも除細動不要で、自然に洞調律に戻り、遮断解除後の部分体外循環も12分で人工心肺より離脱している。大動脈遮断時間が60分-119分の症例との比較検討では (表3), 両群間で LOS 死亡, cardioversion 回数に有意差はなかった。遮断解除後の部分体外循環時間は120分以上の群で長くなっていた。術後の不整脈の発生頻度にも差はなく、ほとんどが一過性のものであった。現時点では心筋保護の安全限界は明らかにし得ないが、最近の経験では大動脈遮断360分の生存、退院例があり、その安全限界はこれまでよりさらに延びているものと考えられる。

Cardioplegia の問題点と研究課題

各施設でそれぞれ独自の cardioplegia 液が使用され、それぞれ一応の満足すべき結果は得られているが、改良すべき点も多く、より安全・確実な心筋保護法を求める研究が続けられている。

灌流液組成中の代謝エネルギー源として必要な

基質、膠質浸透圧とKを中心とした電解質組成の至適濃度はいまだ議論のあるところであろう。また、最近注目されている補助薬剤のCa拮抗薬では、その投与方法、投与量についていまだ意見の一致をみないのが現状で、さらに今後の検討が必要と思われる。

灌流条件と方法に関連して、開心術中の心筋保護効果を連続的に捉えるため心筋温を測定・モニターすることが一般的であったが、細胞内酸素濃度を持続的に測定・モニターし、細胞内低酸素を防止する試み⁶³⁾、心筋pHが虚血中の心筋における代謝性変化、左心室機能の回復に相関のあることから、術中連続的にpHをモニターすることにより適正な灌流冷却を行ない心筋障害の予防・治療への試みが行われているが、より安全・確実な心筋保護法の確立のための重要な今後の課題と思われる。

また小児期、特に新生児期の未熟心筋に対する心筋保護法、チアノーゼを有する心筋の保護法に関しては不明の点が多く、これら心筋の組織学的特徴を明らかにすると同時に、灌流液組織、灌流条件・方法、補助薬剤とその使用法等について明らかにする必要がある。最近、Boveら⁶⁶⁾は家兎の実験より新生児期では成人例よりもcardioplegiaの重要度は小さいと報告しているが、小児期開心術の成績向上のためにもこれらの問題

点の解決が待たれる。

おわりに

Cardioplegiaの現況と問題点について概説した。心筋保護法としてのcardioplegiaは現在開心手術には不可欠の補助手段となっているが、なを検討すべき問題が残されている。開心手術の成績向上のため、さらに今後の進展の望まれる分野の一つである。

文 献

- 1) Buckberg, G. D.: A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 77:803-815, 1979.
- 2) Gay, W. A., Jr. and Ebert, P. A.: Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery* 74:284-290, 1973.
- 3) 田辺達三, 川上敏晃, 高橋順一郎, 渡辺不二夫, 松浦正盛: 心筋保護の現況と問題点. 日本人工臓器学卒業教育セミナー, 体外循環—今日の実地臨床とその問題点, p. 116-131 昭和56年2月.
- 4) Rich, T. L. and Brady, A. J.: Potassium contracture and utilization of high-energy phosphate in rabbit heart. *Am J. Physiol* 226:105-113, 1974.
- 5) 川上敏晃, 高橋順一郎, 渡辺不二夫, 松浦正盛, 立木利一, 伊集 真, 田辺達三: 4. 術中心筋保護法の実験的臨床的研究. *日胸外会誌* 30: 617-619, 1982.
- 6) 川上敏晃, 高橋順一郎, 川端幹夫, 川崎浩一, 高橋弘, 枝沢 寛, 立木利一, 松倉裕美, 松波 己, 安田慶秀, 酒井圭輔, 田辺達三: 1. 開心術中心筋保護法の現況と問題点. *日胸外会誌* 33: 706-707, 1985.
- 7) 松浦正盛: ラット心による心筋保護液至適 K⁺ 濃度に関する実験的研究. *日外会誌* 84: 211-222, 1983.
- 8) 高橋順一郎, 松浦正盛, 渡辺不二夫, 立木利一, 枝沢 寛, 川上敏晃, 田辺達三: ラット心による心筋保護液の至適 K⁺ 濃度および至適 Mg⁺⁺ 濃度に関する研究. *日外会誌* 85: 534-540, 1984.
- 9) Blease, N., Doring, V., Kalmr, P., Pokar, H., Polonius, M. J., Steiner, D. and Rodewald, G.: Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia—clinical findings. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 75:405-413, 1978.
- 10) 高橋順一郎, 松浦正盛, 川崎浩一, 高橋 弘, 枝沢寛, 立木利一, 川上敏晃, 田辺達三: 心筋保護液の実験的研究—乳酸値からみた Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺ の至適濃度—。臨床胸部外科 4: 402-407, 1984.
- 11) 高橋順一郎, 川端幹夫, 川崎浩一, 高橋 弘, 枝沢寛, 立木利一, 川上敏晃, 田辺達三: II-D-27 至適心筋保護液組成の検討—至適 Na⁺ 濃度および至適 pH について—。日胸外会誌(増刊号) 23: 1547, 1984.
- 12) Zimmerman, A. N. E., Daems, W., Hülsman, W. C., Synder, J., Wisse, E. and Durrer, D.: Morphological changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium free and calcium containing solutions (calcium paradox). *Car-*

表3 大動脈遮断時間からみた心筋保護効果の臨床的比較検討

	大動脈遮断時間	
	60~119分(135例)	120~(49例)
LOS 死亡	1(0.7%)	2(4.1%)
cardioversion	0.63±1.0回	0.70±1.5回
0回	87(64.4%)	29(59.2%)
1回	27(20.0%)	15(30.6%)
2回以上	21(15.6%)	5(10.2%)
遮断解除後の部分体外循環時間	15.1±3.4分	21.3±5.9分 p<0.05
術直後の ECG 変化		
Q, ST change	0	0
AV block	1(0.7%)	2(4.1%)
VT	1(0.7%)	1(2.0%)
Vf	1(0.7%)	1(2.0%)
VPC 多発	2(1.5%)	0

- diovasc Res 1:201-209, 1967.
- 13) Christakis, G. T., Fremes, S. E., Weisel, R. D., Tittley, J. G., Mickle, D. A., Ivanov, J., Madonik, M. M., Benak, A. M., McLaughlin, P. R. and Baird, R. J.: Diltiazem cardioplegia—a balance of risk and benefit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:647-661, 1986.
 - 14) Hicks, G. L., Jr. and DeWeese, J. A.: Verapamil potassium cardioplegia and cardiac conduction. *Ann Thorac Surg* 39:324-328, 1985.
 - 15) Moores, W. Y., Mack, J. W., Dembitsky, W. P., Heydorn, W. H. and Daily, P. O.: Quantitative evaluation of the myocardial preservative characteristics of Nifedipine during hypothermic myocardial ischemia. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 90:912-920, 1985.
 - 16) 立木利一, 屋比久孝, 川崎浩一, 高橋 弘, 枝沢寛, 松浦正盛, 川端幹夫, 高橋順一郎, 酒井圭輔, 川上敏晃, 田辺達三, 下川繁三, 山田英二: 31P-MNR による心筋保護効果の評価—ニカルジピンの有用性について—. *日胸外会誌* 33 (増刊号): 159, 1980.
 - 17) 川端幹夫, 高橋順一郎, 屋比久孝, 川崎浩一, 高橋弘, 枝沢 寛, 立木利一, 松浦正盛, 酒井圭輔, 川上敏晃, 田辺達三: 心筋保護液の至適グルコース濃度とデキストラン濃度について. *日胸外会誌* 33 (増刊号): 1588, 1985.
 - 18) Guilbeau, E. J., Moore, L. K., Virole, A. J., Mathis, T. R., Switzer, A. J., Brandon, T. A., Martin, M. and Fisk, R. L.: Effects of intermittent infusions of glucose-containing crystalloid cardioplegic solution on myocardial tissue lactic acid and recovery of contractility. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 87:920-929, 1984.
 - 19) Robertson, J. M., Vinten-Johansen, J., Buckberg, G. D., Rosenkranz, E. R. and Maloney, J. V. Jr.: Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. I. glutamate enrichment in normal hearts. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 88:395-401, 1984.
 - 20) Rosenkranz, E. R., Okamoto, F., Buckberg, G. D., Vinten-Johansen, J., Robertson, J. M. and Bugyi, H.: Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. II. Glutamate enrichment in energy-depleted hearts. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 88:402-410, 1984.
 - 21) Ely, S. W., Mentzer, R. M. Jr., Lasley, R. D., Lee, B. K. and Berne, R. M.: Functional and metabolic evidence of enhanced myocardial tolerance to ischemia and reperfusion with adenosine. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 90:549-556, 1985.
 - 22) Vander Woude, J. C., Christlieb, I. Y., Sicard, G. A. and Clark, R. E.: Imidazole-buffered cardioplegic solution—improved myocardial preservation during global ischemia. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 90:225-234, 1985.
 - 23) Bernard, M., Menasche, P., Canioni, P., Fontanarava, E., Grousset, C., Piwnica, A. and Cozzone, P.: Influence of the pH of cardioplegic solutions on intracellular pH, high-energy phosphates, and postarrest performance—protective effects of acidotic, glutamate-containing cardioplegic perfusates. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 90:235-242, 1985.
 - 24) Hearse, D. J., Stewart, D. A. and Brainbridge, M. W.: Myocardial protection during bypass and arrest. A possible hazard with lactate-containing infusates. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 72:880-884, 1976.
 - 25) 高橋順一郎, 川端幹夫, 川崎浩一, 高橋 弘, 枝沢寛, 立木利一, 川上敏晃, 田辺達三: 至適心筋保護液組成の検討—至適 Na^+ 濃度および至適 pH について. *日胸外会誌* 32 (増刊号): 1574, 1984.
 - 26) Bodenhamer, R. M., Johnson, R. G., Randolph, J. D., Pohost, G., Boucher, C., Okada, R., Lowenstein, E., Levine, F. H. and Daggett, W. M.: The effect of adding mannitol or albumin to a crystalloid cardioplegic solution: A prospective, randomized clinical study. *Ann Thorac Surg* 40:374-379, 1985.
 - 27) 高橋順一郎, Michaelis, L. L., Sanders, J. H. Jr., Moran J. M., Roberts A. J., Draugelis A. K.: 心臓冷却灌流法—特に灌流液の酸素化および間歇灌流法の有用性について—. *日胸外会誌* 28 (増刊号): 161, 1980.
 - 28) 高橋順一郎, 川上敏晃, Genote, C. E., Sanders, J. H. Jr., Michaelis, L. L.: 心臓冷却灌流法—酸素化および非酸素化冷却灌流摘出心移植による急性および慢性時の生化学, 形態学的検討. *日外会誌* 82 (増刊号): 142, 1981.
 - 29) Guyton, R. A., Dorsey, L. M. A., Craver, J. M., Bone, D. K., Jones, E. L., Murphy, D. A. and Hatcher, C. R. Jr.: Improved myocardial recovery after cardioplegic arrest with an oxygenated crystalloid solution. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 89:877-887, 1985.
 - 30) Haider, W., Benzer, H., Schütz, W. and Wolner, E.: Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 88:294-300, 1984.
 - 31) Silverman, N. A., Schmitt, G., Levitsky, S. and Feinberg, H.: Optimal intraoperative protection of myocardium distal to coronary stenosis. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 88:424-431, 1984.
 - 32) Aherne, T., Yee, E. S., Gollin, G. and Ebert, P. A.: Does Prostacyclin (PGI_2) cardioplegic infusion improve myocardial protection after ischemic arrest? *Ann Thorac Surg* 40:368-373, 1985.
 - 33) Mori, F. and Mohri, H.: Effects of Coenzyme Q_{10} added to a potassium cardioplegic solution for myocardial protection during ischemic cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 39:30-36, 1985.
 - 34) Takach, T. J., Voigtlander, J. P., Jones, M. and Clazk, R. E.: Myocardial protective effect of amiodarone in hypertrophied hearts during global ischemia. *Ann Thorac Surg* 41:542-546, 1986.
 - 35) Follette, D. M., Mulder, D. G., Maloney, J. V. Jr. and Buckberg, G. D.: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia—Experimental and clinical study. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 76:604-619,

- 1978.
- 36) Feindel, C. M., Tait, G. A., Wilson, G. J., Klement, P. and MacGregor, D. C.: Multidose blood versus crystalloid cardioplegia—comparison by quantitative assessment of irreversible myocardial injury. *J. Thorac Cardiovasc Surg* **87**:585-595, 1984.
 - 37) Catinella, F. P., Cunningham, J. N. Jr. and Spencer, F. C.: Myocardial protection during prolonged aortic crossclamping—Comparison of blood and crystalloid cardioplegia. *J. Thorac Cardiovasc Surg* **88**:441-423, 1984.
 - 38) Iverson, L. I., Young, J. N., Ennix, C. L., Jr., Ecker, R. R., Moretti, R. L., Lee, J., Hayes, R. L., Farraz, M. P., May, R. D., Masterson, R. and May, I. A.: Myocardial protection: A comparison of cold blood and cold crystalloid cardioplegia. *J. Thorac Cardiovasc Surg* **87**:509-516, 1984.
 - 39) Codd, J. E., Barner, H. B., Pennington, D. G., Merjavy, J. P., Kaiser, G. C., Devine, J. E. and Willman, V. L.: Intraoperative myocardial protection: A comparison of blood and asanguineous cardioplegia. *Ann Thorac Surg* **39**:125-133, 1985.
 - 40) 菊池佑二, 小山富康, 川上敏晃: 血液流動性の温度変化—低温血液の微小孔 (5 m μ) 通過性の検討. *Cardioplegia* (第5回心筋保護研究会): 67-70, 1981.
 - 41) 川上敏晃: 血液の膜通過性の実験からみた cold blood cardioplegia の問題点と考察 (抄). *Cardioplegia* (第5回心筋保護研究会): 66, 1981.
 - 42) 高橋 弘, 川崎浩一, 枝沢 寛, 立木利一, 川端幹夫, 高橋順一郎, 川上敏晃, 田辺達三: 保護液及び保存心筋温の差異による心筋保護効果の検討. *日胸外会誌* **32** (増刊号): 1548, 1984.
 - 43) 佐々木達海: Blood potassium cardioplegia 液における血液濃度と大動脈遮断時間に関する研究. *日胸外会誌* **33**: 304-311, 1985.
 - 44) Heitmiller, R. F., DeBoer, L. W. V., Geffin, G. A., Toal, K. W., Fallon, J. T., Drop, L. J., Teplick, R. S., O'Keefe, D. D. and Daggett, W. M.: Myocardial recovery after hypothermic arrest: a comparison of oxygenated crystalloid to blood cardioplegia—The role of calcium. *Circulation* **72**(suppl. II):II-241-II-253, 1985.
 - 45) Novick, R. J., Stefaniszyn, H. J., Michel, R. P., Burdon, F. D. and Salerno, T. A.: Protection of the hypertrophied pig myocardium—A comparison of crystalloid, blood, and Fluosol—DA cardioplegia during prolonged aortic clamping. *J. Thorac Cardiovasc Surg* **89**:547-566, 1985.
 - 46) 石丸 新, 平山哲三, 内野 敬, 箱島 明, 日野宏, 山田 充, 小池荘介, 古川欽一, 高橋雅俊, 吉浜 勲: 人工血液 (Perfluorochemicals) による冠灌流法の心筋保護効果—冷却希釈血液との比較実験一. *日胸外会誌* **34**: 62-68, 1986.
 - 47) Kübler, W. and Spieckerman, P. G.: Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium. *J. Mole Cell Cardiol* **1**:351-377, 1970.
 - 48) Jennings, R. B., Hawkins, H. K., Lowe, J. E., Hill, M. L., Klotman, S. and Helmer, K. A.: Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am. J. Pathol* **92**:187-207, 1978.
 - 49) Tyers, G. F. O., Williams, E. H., Hughes, H. C. and Todd, G. J.: Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. *J. Thorac Cardiovasc Surg* **73**:766-771, 1977.
 - 50) 立木利一, 枝沢 寛, 松浦正盛, 渡辺不二夫, 高橋順一郎, 川上敏晃, 田辺達三: 心筋温からみた我々の方式による心筋保護効果の実験的検討. *日胸外会誌* **32**: 1023-1029, 1984.
 - 51) Bretschneider, H. J., Hübner, G., Knall, D., Lohr, B., Nordbeck, H. and Spieckermann, P. G.: Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc Surg* **16**:241-260, 1975.
 - 52) Landymore, R. W., Marble, A. E., Trillo, A., MacAulay, M., Faulkner, G. and Cameron, C.: Effect of small-amplitude electrical activity on myocardial preservation in the cold potassium-arrested heart. *J. Thorac Cardiovasc Surg* **91**:684-689, 1986.
 - 53) 川上敏晃: 逆行性冷却灌流による心筋保護法. *臨床胸部外科* **2**: 46-53, 1982.
 - 54) 渡辺不二夫, 川上敏晃, 立木利一, 松浦正盛, 高橋順一郎, 田辺達三: A-C bypass 術における retrograde 心筋冷却灌流法の保護効果に関する実験的検討. *日外会誌* **84** (増刊号): 365, 1983.
 - 55) Gundry, S. R. and Kirsh, M. M.: A comparison of retrograde cardioplegia versus antegrade cardioplegia in the presence of coronary artery obstruction. *Ann Thorac Surg* **38**:124-127, 1984.
 - 56) 石坂昌則: Modified Krebs 液による経冠静脈洞逆行性心臓冷却灌流法による心筋保護の研究. *日胸外会誌* **25**: 1592-1601, 1977.
 - 57) Shiki, K., Masuda, M., Yonenaga, K., Asou, T. and Tokunaga, K.: Myocardial distribution of retrograde flow through the coronary sinus of the excised normal canine heart. *Ann Thorac Surg* **4**:265-271, 1986.
 - 58) Otani, H., Engelman, R. M., Rousou, J. A., Breyer, R. H., Lemeshow, S. and Das, D. K.: Cardiac performance during reperfusion improved by pretreatment with oxygen free-radical scavengers. *J. Thorac Cardiovasc Surg* **91**:290-295, 1986.
 - 59) Metzendorff, M. T., Grunkemeier, G. L. and Starr, A.: Effect of initial reperfusion temperature on myocardial preservation. *J. Thorac Cardiovasc Surg* **91**:545-550, 1986.
 - 60) Gardner, T. J., Stewart, J. R., Casale, A. S., Downey, J. M. and Chambers, D. E.: Reduction of myocardial ischemic injury with oxygen-derived free radical scavengers. *Surgery* **94**:423-427, 1983.
 - 61) Ouriel, K., Ginsburg, M. E., Patti, C. S., Pearce, F. J. and Hicks, G. L.: Preservation of myocardial function with mannitol reperfusate. *Circulation* **72**(suppl. II):II-254-258, 1985.
 - 62) Stewart, J. R., Crute, S. L., Loughlin, V., Hess, M. L. and Greenfield, L. J.: Prevention of free radical-induced myocardial reperfusion injury with allopurinol. *J. Thorac Cardiovasc Surg*

- 90:68-72, 1985.
- 63) 田村正秀, 高木 勇, 竹内章二, 竹内克彦, 久保良彦, 鮫島夏樹: 心筋細胞内酸素濃度から見た K^+ -cardioplegia の検討, とくに保護液酸素化の有用性と再灌流時心筋障害防止の工夫. *Cardioplegia* (第5回心筋保護研究会) 47-57, 1981.
- 64) 石丸 新, 平山哲三, 箱島 明, 日野 宏, 小西正樹, 山田 充, 堀口泰良, 古川欽一, 高橋雅俊, 吉浜 勲: 冷却高カリウム液による間歇的冠灌流法の心筋保護効果—心筋表面 pH による評価を中心に—. *日胸外会誌* 32: 1902-1909, 1984.
- 65) Takach, T. J., Glassman, L. R., Ribakove, G. H. and Clark, R. E.: Continuous measurement of intramyocardial pH: Correlation to functional recovery following normothermic and hypothermic global ischemia. *Ann Thorac Surg* 42:31-36, 1986.
- 66) Bove, E. L. and Stammers, A. H.: Recovery of left ventricular function after hypothermic global ischemia. Age-related differences in the isolated working rabbit heart. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 91:115-122. 1986.

* * * * *

* * * * *

* * * * *

* * * * *