

新生児・乳児早期の cardioplegia

矢野 洋*

1970年代に cardioplegia 法が導入されて以来、開心術の手術成績は著明に向上した。しかし、多数の実験的・臨床的研究の積み重ねは、主として成人を対象としたものであり、小児 cardioplegia 法に関する知見は少ない。小児開心術の成績に影響を与える因子には、大動脈遮断時間の他に、術前状態、体外循環、さらに個々の疾患による血行動態の特異性などが考えられ、術後 LOS が、心筋保護に問題があって生じたかどうかの判断はむづかしい。これに関して Bull ら¹⁾は、小児開心術における手術死の1/2は不完全な cardioplegia に由来するものであり、cardioplegia 法は、無血静止野をもたらす点で極めて有効であるが、心筋保護効果そのものは intermittent cross-clamping と大差は無いと述べ、現行の小児 cardioplegia 法の限界を示した。

小児 cardioplegia 法の現状

現行の小児 cardioplegia 法は、成人のものをそのまま、または modify して流用している。心筋保護液としては、St. Thomas' 液、GIK crystalloid 液、blood cardioplegia 液などが用いられている。投与方法は、初回 10 ml/kg、以後30分毎、または心筋温の上昇や電気的 activity の回復を認めた時に 5 ml/kg を追加するのが一般的である。本邦では Young 氏液の有効性が論じられており、1~2 ml/kg を併用する場合がある²⁾。頻回投与による心筋浮腫や体外循環血液の稀釈化を考慮して、初回 10 ml/kg の1回投与にとどめ、1時間以内であれば追加投与をしない single dose 法も行われている。注入は落差 (2 m)、ポンプ (回路圧 200 mmHg)、infusion bag (内圧 150 mmHg) などによって行われるが、いずれも

大動脈基部圧で 40-50 mmHg を目標としている。心筋保護液の温度は 4°C まで冷やし ice slush による topical cooling を併用して、心筋温を 15°C 以下に維持している。体外循環血液温は 20°C とし、さらに室温を下げ心筋温の上昇を防いでいる。これらの cardioplegia 法により、生後6カ月以上の症例では mortality 6.1-11.3% とほぼ安定した手術成績が得られている。3時間近い大動脈遮断にもよく耐えるものがあり、この時期の心筋は成人にかなり近いものと考えてよいと思われる。

3カ月未満の cardioplegia

これに対して、新生児期や3カ月未満の乳児早期の開心術の成績は決して良くない。mortality は、新生児期で43.8-54%、乳児早期で32-45.5% と高く、この時期の開心術に対する心筋保護法の確立は、体外循環法の改良とともに、手術成績向上のために重要である。

新生児期や乳児早期に開心術を必要とする疾患には、TAPVC、TGA、HLHS、CoA・IAA complex などがある。これらの手術は、大動脈遮断時間が90分あれば、ほぼ可能であるとされているが、3カ月未満の心筋では、大動脈遮断時間の許容範囲は70-90分が限界と考えられ、この限界を延ばす心筋保護法が必要である³⁾。手術には、疾患に応じて超低体温循環遮断法や体外循環法が選択されるが、cardioplegia 法もその影響を受ける。循環遮断法では cardioplegia と組み合わせる場合、cardioplegia 液が稀釈されることなく長時間 endothelium と接触するため、心筋障害をきたしやすいとし、循環遮断を用いる場合は、単純冷却法の方が安全であるという意見もある。循環遮断法は無血野を得る優れた方法であるが、脳神経系への影響は否勝できず、体外循環法を好んで用いる

*名古屋第一赤十字病院外科

傾向がみられ、cardioplegia 法の必要性はますます高まると考えられる。この時期の心筋に対する cardioplegia 法の心筋保護効果は未だ明らかではない。Kirklin ら⁴⁾は、3カ月未満の開心術の mortality について、cold ischemic arrest と cold cardioplegia を比較して、大動脈遮断時間40分までは両者に差が無いが、40分以上では cardioplegia の方が優れた保護効果を発揮することを示した。しかし、この時期の心筋は、cardioplegia 液によって浮腫をきたしやすく、術後 LOS の原因となったり、閉胸できなかつたりすることがある。また、4°C に冷却した St. Thomas' 液の注入直後に stone heart 様になった症例も報告されている。心筋保護液にアルブミンを加えたり、浸透圧を高めたり、急速注入や急速冷却を避けるような工夫などが行われている。また、一方、今井ら⁵⁾は、従来より手術死亡率77%と不良であった新生児 TAPVC に対して、中等度低体温体外循環下に大動脈を遮断せず、自然心動で心内操作を行い、死亡率33%と、著明な術経過の改善を得たと報告している。しかし、一般的には、無血静止野は確実な手術操作に必要であり、新生児未熟心筋の特殊性を解明し、それにみあった cardioplegia の確立が望まれる。

T/F の cardioplegia

先天性心疾患の cardioplegia でもう一つ問題になるのはスノーゼ疾患である。チアノーゼ心筋は元来虚血に対する感受性が強いとされているが、bronchial return が多く、右室肥大を伴う T/F などでは、心筋保護液の wash-out と、心筋温の上昇が常に進行するため、cardioplegia はむづかしい。bronchial return の十分な venting と、topical cooling による右室の冷却が必要で、血液の損失や稀釈化を防ぐため cooling mat の使用なども有効と思われる。しかし、チアノーゼ心筋に適した心筋保護液の組成などに関しては、今後の研究が待たれる。

今後の研究課題

新生児 cardioplegia の研究でまず明らかにする必要があるのは、未熟心筋の虚血に対する反応と、チアノーゼ心筋の特殊性であるが、これらに対する報告は少ない。著者らは、Dr. Hearse と共に、各種日令のラットを用いた摘出心標本モデルを製作し(図1)、St. Thomas' 液による常温虚血時

の耐久性を比較した。newborn (3-5日), infant (20-25日), adult (50-60日) と分け、10-100分間の虚血を行った。回復率の評価には、左室内 balloon による左心機能を用いた。虚血時間40分までは3群に差は無かったが、40分を超えると、newborn はより優れた回復率を示し、虚血時間80分で infant 及び adult が全く回復できなかったのに対して、newborn は100分でなお20%の回復率を示した(図2)。この結果は、常温若血によるものであるが、Bove ら⁶⁾が行ったウサギ摘出心の実験では、20°C の hypothermic ischemia でも、neonatal (1週) は mature (4カ月) に比べて、より優れた耐虚血能を示した。臨床から受ける印象に反して、他のいくつかの研究でも、新生児未熟心筋の方が成熟心筋より虚血に強いことが報告されている。成熟心筋は主として長鎖脂肪酸をエネルギー源としているのに対して、未熟心筋は glucose や lactate を直接利用しており、未熟心筋の耐虚血能は、その嫌気性解糖能と、glycogen reserve の大きさによって説明されている。山本ら⁷⁾によれば、生後1カ月以内の新生児の心筋細胞は、形態学的にも胎児型を示すことがあるというが、胎児期の hypoxic な状態に適合するこれらの性質は、出生後比較早期に失われる。Breuer ら⁸⁾によれば、生後7-10日の

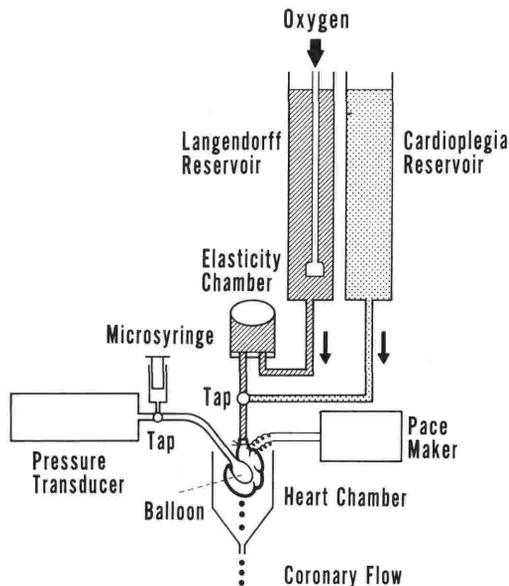


図1 Langendorff perfusion による摘出心標本モデル

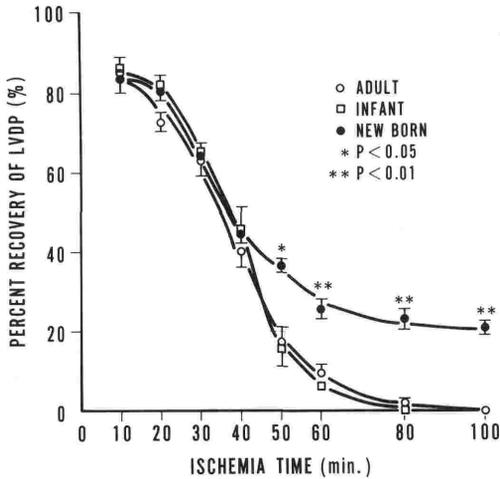


図2 St. Thomas' Hospital Cardioplegic Solution による常温虚血後の心機能回復率

injury と至適心筋温, 至適灌流圧など, 今後の研究の蓄積により明らかにするとともに, より安全で有効な, 新生児 cardioplegia の確立が待たれる.

文 献

- 1) Bull, C., Cooper, J., Stark, J.: Cardioplegic protection of the child's heart. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 88:287-293, 1984.
- 2) 桑原正知, 内藤泰顕, 山本文雄, 康 義治, 磯部文隆, 八木原俊克, 藤田 毅: 新生児開心術の心筋保護の現状と問題点. *臨床胸部外科* 5: 157-161, 1985.
- 3) 村岡隆介, 大須賀洋: 新生児乳児開心術の心筋保護法. *日低温会誌* 5: 75-86, 1985.
- 4) Kirklin, J. K., Blackstone, E. H., Kirklin, J. W., McKay, R., Pacifico, A. D., Barger, L. M. Jr.; Intracardiac surgery under 3 months of age. *Am J. Cardiol* 48:500-506, 1981.
- 5) 今井康晴, 黒沢博身, 中江世明, 副島健市, 星野修一, 石原利明, 沢渡和男: 最近5年間の新生児, 乳児期早期の開心術92例の経験. *小児外科* 19: 64-69. 1987.
- 6) Bove, E. L., Stammers, A. H.: Recovery of left ventricular function after hypothermic global ischemia. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 91: 115-122, 1986.
- 7) 山本文雄, 八木原俊克, 岸本英文, 磯部文隆, 吉田成彦, 村下十志文, 藤田 毅, 高市成子, 山本章, 宇津正二: 新生児の心筋保護法に関する研究. 第17回日本心臓血管外科学会総会, 1987年5月, 東京.
- 8) Breuer, E., Barta, E., Pappova, E., Zlatos, L.: Developmental changes of myocardial metabolism. *Biol Neonat* 11:367-377, 1967.
- 9) Chronic hypothermia depresses global ventricular function and predisposes to the depletion of high-energy phosphates during cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 37:304-308, 1984.
- 10) Lupinetti, F. M., Wareing, T. H., Huddleston, C. B., Collins, J. C., Boucek, R. J. Jr., Bender, H. W. Jr., Hammon, J. W. Jr.: Pathophysiology of chronic cyanosis in a canine model. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 90:291-296, 1985.
- 11) Pridjian, A. K., Levitsky, S., Krukenkamp, I., Silverman, N. A., Feinberg, H.: Developmental changes in reperfusion injury. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 93:428-433, 1987.

仔犬は代謝のほぼ100%を, glucose に依存しているが, 生後2週間をさかいにし, 好気性代謝への転換が認められているという. 以上のように, 正常の未熟心筋は, 基本的には虚血に適応する能力を有すると考えられるが, 多彩な病型を呈する先天性疾患, 特にチアノーゼ疾患の未熟心筋については明らかでない. 本来, チアノーゼ心筋は虚血障害を受けやすいとされており, 高磷酸化合物の溜滞の心内膜下血流障害, 左室異常負荷などが論じられている. これらの研究には, しばしば, 左房-肺動脈吻合⁹⁾ や, 下大静脈-右下肺静脈吻合¹⁰⁾ によるチアノーゼモデルが用いられるが, より臨床的モデルの作製による, 虚血時チアノーゼ心筋の代謝メカニズムの解明が必要である.

新生児 cardioplegia は, 新しいジャンルの問題であり, その多くは未だ解決されていない. 未熟心筋やチアノーゼ心筋の嫌気性代謝能, 未熟心筋の calcium homeostasis と reperfusion injury¹¹⁾, capillary bed の脆弱性と interstitial edema, cold