

原 著

## 胸部大動脈手術における間歇的逆行性脳灌流法の 有用性についての実験的検討

明 石 興 彦 , 大 澤 宏 , 吉 井 新 平 ,  
多 田 祐 輔 , 松 本 雅 彦

山梨大学医学部第2外科

**要 旨 :** 【目的】現在大動脈弓部手術における補助手段として, 超低体温循環停止法, 順行性選択的脳灌流法, 持続的逆行性脳灌流法などが主に用いられているが, 未だ確立された方法はない。われわれは間歇的逆行性脳灌流法を導入し, 良好な臨床成績を得ている。今回, 本法の有用性を実験的に検討した。

【方法】家兎 24 羽を循環停止群, 持続的逆行性脳灌流群, 間歇的逆行性脳灌流群, 対照群の 4 群に分類し, 近赤外線分光法による脳組織酸素化率 ( SdO<sub>2</sub> ) の持続測定, および実験後の脳組織内水分含有率により比較検討した。

【結果】SdO<sub>2</sub> 比率 ( 循環停止直前値からの比率 ) は, 間歇的逆行性脳灌流群が持続的逆行性脳灌流群より低下しにくい傾向を示した。復温時の SdO<sub>2</sub> 比率の最高値も, 間歇的逆行性脳灌流群が持続的逆行性脳灌流群より有意に高値を示した (  $p < 0.01$  )。脳組織内水分含有率は, 持続的逆行性脳灌流群に比べ間歇的逆行性脳灌流群が低値を示した。

【結語】間歇的逆行性脳灌流法は, 持続的逆行性脳灌流法よりも脳浮腫を軽度を抑え, 逆行性灌流時及び復温時における酸素供給が優れており, 有効な脳保護法であることが示唆された。

**キーワード** 逆行性脳灌流法, 超低体温循環停止法, 胸部大動脈瘤, 近赤外線分光法, 脳浮腫

### 緒 言

現在, 胸部大動脈手術に際しての補助手段として, 超低体温併用逆行性脳灌流法は広く臨床応用され良好な成績が報告されている。この場合一般的には持続的逆行性脳灌流法が用いられている。当教室では 1999 年より, 脳浮腫軽減を目的に, 逆行性脳灌流と脱血を繰り返し行う, 間歇的逆行性脳灌流法に変更し, 良好な成績を得ている。

今回われわれは, 間歇的逆行性脳灌流法の有

用性を調べるため, 空間分解法を応用した近赤外線分光法を用いて脳組織酸素化率を, さらに術後脳組織含有水分量を測定することにより実験的に比較検討した。

### 材料および方法

実験には, JW 種家兎 24 羽を使用し, 超低体温循環停止群 ( Hypothermic circulatory arrest: HCA 群,  $n = 6$  ), 持続的逆行性脳灌流群 ( Continuous retrograde cerebral perfusion: CRCP 群,  $n = 6$  ), 間歇的逆行性脳灌流群 ( Intermittent retrograde cerebral perfusion: IRCP 群,  $n = 6$  ), 対照群 ( Control 群,  $n = 6$  ) の 4

群に分類した。

#### 1. 麻酔・体外循環

吸入麻酔 (GOH) にて麻酔導入後, 気管内挿管した。耳動静脈に乳酸加リンゲル液にて末梢ルート及び動脈圧ラインを確保し, 動脈圧を持続モニターした。頭部の皮下組織を剥離しポケットを作成し, 近赤外線プローブを埋め込み持続的にモニターした。フェンタニル  $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 臭化ベクロニウム  $0.12 \text{ mg}/\text{kg}$  を静注し, 二酸化炭素分圧が  $30 \sim 45 \text{ mmHg}$  となるように調節呼吸とした。その後の麻酔及び循環管理は, フェンタニル  $9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ , ミダゾラム  $1.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{hr}$ , 臭化ベクロニウム  $0.14 \text{ mg}/\text{kg}/\text{hr}$ , ドパミンを持続静注し, 平均血圧を  $45 \sim 80 \text{ mmHg}$  に保持した。

胸骨正中切開し, ヘパリン ( $1,000 \text{ IU}/\text{kg}$ ) 静注後, 上行大動脈送血 (16G), 右房脱血 (12Fr) による体外循環を開始した。体外循環回路は, ポンプは Sarns 社製のローラーポンプ, 人工肺は TERUMO 社製 CAPiox SX を用いた。回路充填液は Control 群より採取した同種他家全血及び乳酸加リンゲル液で行い, マニトール液 ( $1,000 \text{ mg}/\text{kg}$ ), 重炭酸ナトリウム液 ( $1 \text{ mol}/\text{l}$ )  $10 \text{ ml}$  を添加し, ヘマトクリット  $15 \sim 20\%$  の希釈型体外循環とした。送血量は  $100 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$  とし,  $\alpha$ -stat 管理<sup>1)</sup> にて動脈血酸素分圧が  $150 \text{ mmHg}$  以上, 二酸化炭素分圧が  $30 \sim 45 \text{ mmHg}$  となるように酸素流量を調節した。また, pH を  $7.3 \sim 7.5$  に保つよう重炭酸ナトリウム液を適宜投与した。中心冷却は送血温と直腸温の差を  $10^\circ\text{C}$  未満に保持し,  $20^\circ\text{C}$  で循環停止とした。逆行性脳灌流の送血温は  $15 \sim 18^\circ\text{C}$  とした。

#### 2. 脳保護法

##### ・ HCA 群

直腸温  $20^\circ\text{C}$  にて, 45 分間の超低体温循環停止とした。

##### ・ CRCP 群

循環停止後, 脱血管を遮断し, 両側頸静脈より酸素加血を  $7 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$  で逆行性に 90 分間灌流した。その間, 大動脈の送血ラインは大気

開放とし脳灌流血を回収した。灌流終了後 30 分間バイパス加温した。

##### ・ IRCP 群

循環停止後, まず脱血を行いリザーバーに  $40 \sim 50 \text{ ml}/\text{kg}$  貯血した。脱血管を遮断し, 酸素加血を  $7 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$  で両側頸静脈より逆行性に灌流した。回路血がなくなると右房及び両側頸静脈より脱血を行った。これを 90 分間繰り返した。この間, 大動脈の送血ラインは大気開放とし脳灌流血を回収した。灌流終了後 30 分間バイパス加温した。

##### ・ Control 群

全身麻酔下に他家血輸血のため右心房より脱血後, 塩化カリウムにて心停止とし, 直後に脳組織を採取した。

3. 脳組織酸素化率 ( $\text{SdO}_2$ : the oxygen saturation obtained with the method of DIFFUSION EQUATION) の測定

近赤外線分光測定法 (NIRS: Near Infrared Spectroscopy, 島津製作所製 OM-220) の浅部用プローブを頭頂部の皮下に埋め込み, 光拡散方程式に基づいた空間分解法 (SRS: spatially resolved spectroscopy) により酸素化ヘモグロビン (oxy Hb), 脱酸素化ヘモグロビン (deoxy Hb) の定量化指数, および  $\text{SdO}_2$ :  $\text{oxy Hb}/(\text{oxy Hb}+\text{deoxy Hb})$  を連続モニターした。比較検討には, 主に  $\text{SdO}_2$  比率 (循環停止直前値に対する比率) を用いた。

#### 4. 脳組織水分含有率

採取した脳組織 (半球) の重量を測定後, オートクレーブにて  $80^\circ\text{C}$  で 72 時間乾燥させ乾燥重量を測定した。脳組織水分含有率は,

$$(\text{湿重量} - \text{乾燥重量}) \div \text{湿重量} \times 100 (\%)$$

の式を用いて算出した。

#### 5. 統計学的検討

すべての結果は中央値 (四分位値間) で示した。2 群間の比較には中央値検定を, 多群間の比較検定には Kruskal-Wallis 検定を行い, 群間に差がみられた場合は, Tukey 検定で多重比較を行った。危険率  $0.05$  未満で有意とした。

## 結 果

1. HCA 群・CRCP 群・IRCP 群の体重、循環停止時のヘマトクリット値（CRCP 群・IRCP 群では逆行性脳灌流開始時と終了時の平均により算出）、体外循環開始から直腸温 20℃までの冷却時間、並びに循環停止時の SdO<sub>2</sub> 値には有意差を認めなかった（Table 1）。

### 2. SdO<sub>2</sub> 比率

体外循環開始前の SdO<sub>2</sub> 比率は、HCA 群 0.79

（0.70 ~ 0.88）、CRCP 群 0.81（0.70 ~ 0.91）、IRCP 群 0.82（0.77 ~ 0.93）で差はなく、3 群とも体外循環による中心冷却に伴って上昇した。循環停止とした後は、IRCP 群では逆行性脳灌流を行っている間は上昇し、脱血時には低下したが、3 群とも時間の経過とともにほぼ一定の割合で低下した。復温時には、体外循環再開で一旦上昇したが、体温が上昇するにつれ低下傾向を示した（Fig. 1）。

循環停止 45 分後の SdO<sub>2</sub> 比率は、HCA 群

Table 1. Characteristics of the experimental groups

	HCA	CRCP	IRCP
Body weight (kg)	3.6(3.5 ~ 4.0)	3.5(3.3 ~ 3.6)	3.4(3.4 ~ 3.6)
Hematocrit (%)	16.5(15.0 ~ 18.0)	15.8(15.4 ~ 17.5)	15.5(14.4 ~ 16.3)
Cooling period (min)	34(23 ~ 39)	34(29 ~ 38)	33(30 ~ 37)
The SdO <sub>2</sub> pre HCA (%)	72.6(63.8 ~ 74.3)	62.9(59.0 ~ 67.5)	64.0(58.1 ~ 69.7)

There were no significant differences between each groups. Values are shown as the median with interquartile ranges.

SdO<sub>2</sub>; the oxygen saturation obtained with the method of DIFFUSION EQUATION, HCA; hypothermic circulatory arrest, CRCP; continuous retrograde cerebral perfusion, IRCP; intermittent retrograde cerebral perfusion.

### Change of SdO<sub>2</sub> ratio

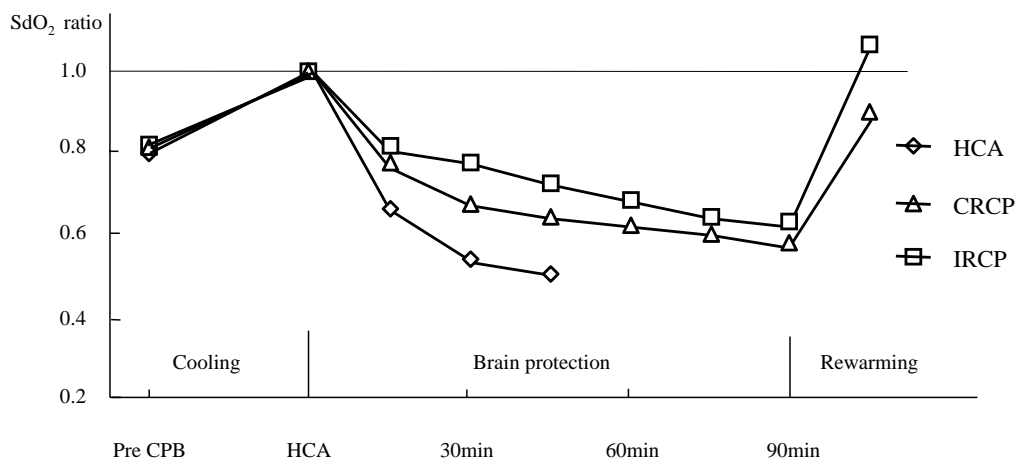


Fig. 1. The median SdO<sub>2</sub> ratio before the start of CPB was 0.79, 0.81, and 0.82 in the HCA, CRCP, and IRCP groups, respectively. There were no significant differences among the three groups. The SdO<sub>2</sub> ratio decreased during brain protection time and increased during rewarming time. CPB; cardiopulmonary bypass.

0.51 (0.49-0.60), CRCP 群 0.64 (0.51-0.86), IRCP 群 0.73 (0.63-0.82) で, HCA 群と IRCP 群間には有意差を認めたが, CRCP 群と IRCP 群間には有意差を認めなかった (Fig. 2)。

復温時の最高値は, CRCP 群 0.86 (0.67-1.05), IRCP 群 1.03 (1.00-1.07) で, 両群間に有意差を認めた。特に IRCP 群では全例 1 以上に回復した (Fig. 2)。

### 3. 脳組織水分含有率

Control 群 77.4 (76.0 ~ 78.1) %, CRCP 群 79.8 (78.9 ~ 86.8) %, IRCP 群 78.2 (77.4 ~ 79.9) % であった。CRCP 群, Control 群間には有意差を認めたが, IRCP 群, Control 群間には有意差を認めなかった (Fig. 3)。

## 考 察

上大静脈から逆行性に送血することによる脳保護法は, Mills ら<sup>2)</sup>の体外循環中の大量空気塞栓への対処法に始まり, Lemole ら<sup>3)</sup>の間歇

的逆行性脳灌流法, 三木, 上田ら<sup>4,6)</sup>の超低温下間歇的逆行性脳灌流併用 open aortic technique, 持続的逆行性脳灌流法へと発展しており, 現在, 弓部大動脈手術に際しての脳保護補助手段として, 順行性脳分離体外循環法と並び広く臨床応用され, 超低温循環停止法の脳保護有効時間を延長し, 手術成績の向上, 手術術式の拡大に寄与してきた<sup>7-10)</sup>。しかし, 一方では持続的逆行性脳灌流法 (CRCP) は, 脳浮腫に起因するせん妄をはじめとする中枢神経障害を高率に伴うことが指摘され<sup>11)</sup>, 問題となっている。

静脈灌流圧と頭蓋内圧との間には正の相関があり<sup>12)</sup>, 静脈から灌流を行う CRCP では, 必然的に頭蓋内圧が上昇する。また, 静脈圧の上昇は, 血液脳関門の透過性亢進をきたし脳浮腫を呈するとされ<sup>13)</sup>, 脳浮腫による毛細血管レベルでの血管床の圧迫がおこる。これらは脳灌流を妨げ, 時間とともに脳血流が減少する主たる要因になると考えられる<sup>14)</sup>。実際にマイク

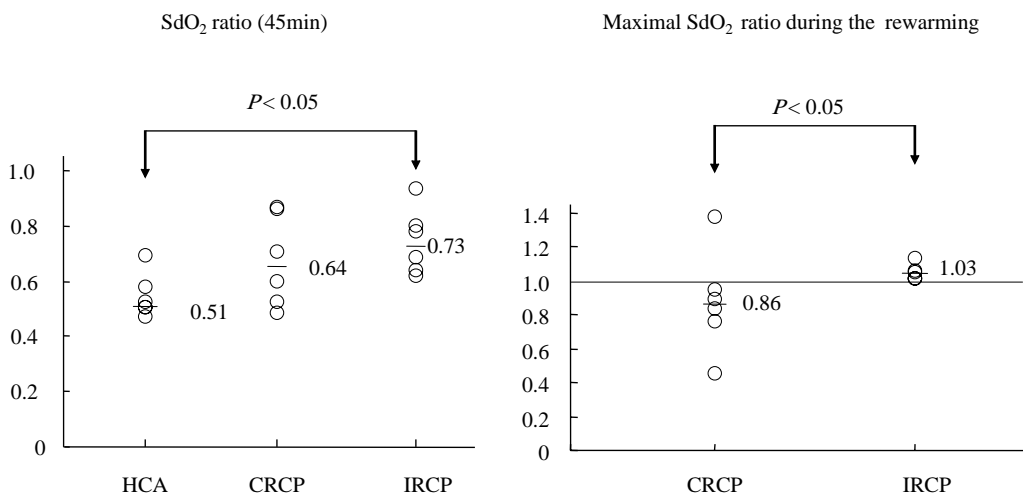


Fig. 2. Forty-five minutes after brain protection, the median SdO<sub>2</sub> ratio was 0.51, 0.64, and 0.73 in the HCA, CRCP, and IRCP groups, respectively. There was a significant difference between the HCA and IRCP groups, but not between the CRCP and IRCP groups. The median maximal SdO<sub>2</sub> ratio during rewarming was 0.86 and 1.03 in the CRCP and IRCP groups, respectively. There was a significant difference between the two groups. In all animals of the IRCP group, the maximal SdO<sub>2</sub> recovered.

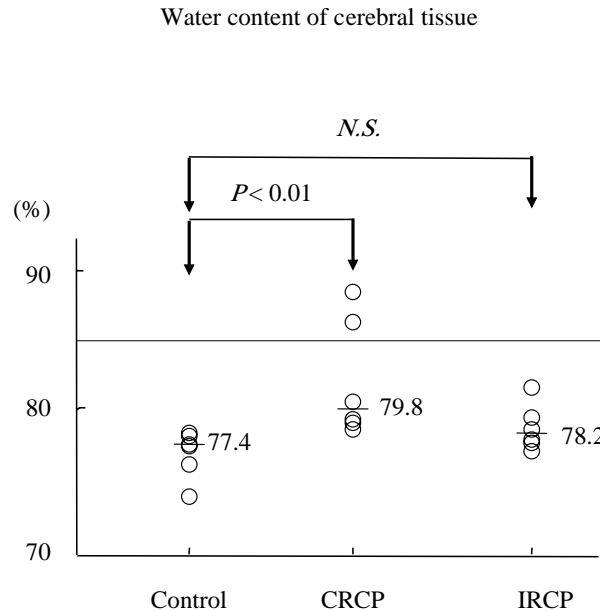


Fig. 3. The median water content of the cerebral tissues was 77.4%, 79.8%, and 78.2% in the control, CRCP, and IRCP groups, respectively. There was a significant difference between the CRCP and control groups, but not between the control and IRCP groups.

ロスフェアーを用いた CRCP 時の脳血流分布の測定では、時間経過とともに脳血流が低下し、CRCP 開始 5 分後では生理的脳血流量の 20 %、30 分後では 5 % 程度に低下したと報告されている<sup>15)</sup>。また、定常流よりも拍動流のほうが CRCP の際の脳浮腫を軽減したことも報告されている<sup>16)</sup>。これらを鑑みると、間歇的逆行性脳灌流法 (IRCP) は CRCP よりも灌流血静脈圧の減圧により脳浮腫の進行を抑制し、さらに持続定常流による灌流状態に介入することで、より有効な脳灌流を得られると推測できる。実際に、われわれの臨床応用での成績は良好であり、また豚を用いた慢性実験のモデルでは<sup>17)</sup>、逆行性脳灌流時の血液の出納量や術後の行動解析により、IRCP が CRCP よりも脳浮腫を軽減することが報告されている。今回の研究でも、本法は CRCP よりも術後の脳浮腫を抑制し、脳

組織の酸素供給も良好で、その優位性が証明された。さらに、本法の逆行性灌流維持に必要な輸液・輸血量は、CRCP に比べ少量であった。

復温早期の  $SdO_2$  が循環停止直前値以上を示したのは、逆行性脳灌流の送血温が循環停止直前の送血温より若干低かったためであろうと推測される。またこのことは IRCP の与える悪影響が軽微であったことを示している。復温早期の  $SdO_2$  は循環停止直前値とほぼ同じ値であり、その高い再現性は、 $SdO_2$  の指標としての有用性も示唆した。近赤外線分光法の原理は、700 ~ 1,200 nm の波長の近赤外線が可視光と比べ散乱しにくく、また頭部では、ヘモグロビン、チトクロームオキシダーゼ等の限られた色素によってのみ減衰することを利用し、それらの吸光度を測定することで脳組織内の濃度を算出するものである。OM-220 は、一方から 2 波

長の近赤外線を照射し、距離の違う二つの点で光の強度を測定し、光拡散方程式を用いた連立方程式を解くことにより<sup>18,19)</sup>、酸素化ヘモグロビン (oxy Hb)、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy Hb) の定量化指数、および  $SdO_2$ : oxy Hb/(oxy Hb+deoxy Hb) を持続的に表示する。しかしながら、この理論では生体の散乱係数を一定として計算しているため、直接異なった個体同士を比較するのは妥当でなく、あくまで同一個体での相対値として扱うのが適当である。このため、本研究では循環停止直前の  $SdO_2$  値を基準値とし、基準値に対する比率にて検討した。近赤外分光法による  $SdO_2$  の測定は、頭蓋内に浸襲を加えないため、脳代謝、脳浮腫及び脳灌流などに影響を与えず、また、今回用いたプローブの計測する 1 ~ 1.5 cm の深さの脳酸素組織飽和度は、兎の脳全体の脳組織飽和度を反映すると考えられ、非常に有用であった。

なお、今回の研究で灌流モデルに用いた家兎は、内頸静脈系が未発達であり、さらに外頸静脈系には静脈弁が複数存在するため、人と同様の上大静脈送血では逆行性脳灌流のモデルとしては不適当である。本研究では、過去の犬の研究で静脈弁の影響を最小限にすることが可能であると報告されている<sup>12)</sup> 両側頸静脈からの送血とし、逆行性灌流時には、その中枢側及び両側外頸静脈を遮断した。また下大静脈の遮断は行わず、奇静脈の結紮も行わなかった。

## 結 論

間歇的逆行性脳灌流群は超低体温循環停止群に比べ循環停止時の脳組織酸素化率が有意に高く保たれた。

間歇的逆行性脳灌流群と持続的逆行性脳灌流群との脳組織酸素化率の比較では、逆行性脳灌流時には有意差を認めなかったが、復温時には間歇的逆行性脳灌流群が有意に高値を示した。

脳組織水分含有率は、間歇的逆行性脳灌流群と対照群の間に有意差を認めなかつ

たが、持続的逆行性脳灌流群は対照群より有意に高値を示した。

以上より、間歇的逆行性脳灌流法は持続的逆行性脳灌流法よりも脳組織への酸素供給及び脳浮腫の面から有利であり、有効な脳保護法であることが示唆された。

本研究は山梨大学動物実験委員会の承認を得て行われた。

## 引用文献

- 1) Swan H. The importance of acid-base management for cardiac and cerebral preservation during open heart operations. *Surg Gynecol Obstet.* **158**: 391-414, 1984.
- 2) Mills NL, Ochsner JL. Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **80**: 708-717, 1980.
- 3) Lemole GM, Strong MD, Spagna PM, Karmilowicz NP. Improved results for dissecting aneurysms. Intraluminal sutureless prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **83**: 249-255, 1982.
- 4) 三木成仁, 上田祐一, 楠原健嗣ほか. 間歇的逆行性脳灌流下 Open aortic technique による大動脈弁閉鎖不全を伴った DeBakey 型逆行性大動脈解離に多する血行再建術. *日心外会誌* **17**: 131-133, 1987.
- 5) Ueda Y, Miki S, Kusuha K, *et al.* Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. *J Cardiovasc Surg* **31**: 553-558, 1990.
- 6) Ueda Y, Miki S, Kusuha K, *et al.* Deep hypothermic systemic circulatory arrest and continuous retrograde cerebral perfusion for surgery of aortic arch aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg.* **6**: 36-41, 1992.
- 7) Reich DL, Uysal S, Ergin MA, Griep RB. Retrograde cerebral perfusion as a method of neuroprotection during thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg.* **72**: 1774-1782, 2001.
- 8) Coselli JS. Retrograde cerebral perfusion is an effective means of neural support during deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* **64**: 908-912, 1997.
- 9) Okita Y, Ando M, Minatoya K, *et al.* Predictive factors for mortality and cerebral complications in arteriosclerotic aneurysm of the aortic arch. *Ann*



- Thorac Surg. **67**: 72–78, 1999.
- 10) Usui A, Yasuura K, Watanabe T, Maseki T. Comparative clinical study between retrograde cerebral perfusion and selective cerebral perfusion in surgery for acute type A aortic dissection. Eur J Cardiothorac Surg. **15**: 571–578, 1999.
  - 11) Okita Y, Minatoya K, Tagusari O, *et al.* Prospective comparative study of brain protection in total aortic arch replacement: deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion or selective antegrade cerebral perfusion. Ann Thorac Surg. **72**: 72–79, 2001.
  - 12) Nojima T, Nakajima Y, Mori A, *et al.* Experimental study of optimal perfusion pressure during retrograde cerebral perfusion. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi. **42**: 1307–1314, 1994.
  - 13) Tsuru Y. An experimental study on the occurrence of brain edema after retrograde cerebral perfusion. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. **46**: 992–999, 1998.
  - 14) Sakahashi H, Hashimoto A, Aomi S, *et al.* Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow during continuous retrograde cerebral perfusion. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi. **42**: 1851–1857, 1994.
  - 15) Yamaki F. Gradual change in regional blood flow during retrograde cerebral perfusion. Tokyo Woman's Medical J. **70**: 377–385, 2000.
  - 16) Nojima T, Mori A, Watarida S, Onoe M. Cerebral metabolism and effects of pulsatile flow during retrograde cerebral perfusion. J Cardiovasc Surg. **34**: 483–492, 1993.
  - 17) Anttila V, Pokela M, Kiviluoma K, *et al.* Intermittent retrograde cerebral perfusion during prolonged period of hypothermic circulatory arrest: a study in a chronic porcine model. Scand Cardiovasc J. **34**: 116–123, 2000.
  - 18) Matcher J, Kirkpatrick P, Nahid K, Cope K, *et al.* Absolute quantification methods in tissue near infrared spectroscopy. Proc. SPIE. **2389**: 486–495, 1995.
  - 19) Quaresima V, Sacco S, Totaro R, Ferrari M. Non-invasive measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation using two near infrared spectroscopy approaches. J Biomed Opt. **5**: 201–205, 2000.

**Intermittent Retrograde Cerebral Perfusion is an Effective Means of  
Cerebral Protection during Deep Hypothermic Circulatory Arrest**

Okihiko AKASHI, Hiroshi OSAWA, Shinpei YOSHII, Yusuke TADA and Masahiko MATSUMOTO

*Departments of Second Surgery, Faculty of Medicine, University of Yamanashi*

**Abstract:** Although continuous retrograde cerebral perfusion (CRCP) has been widely used, postoperative transient brain dysfunction sometimes occurs due to continuously elevated intracranial pressure. We have introduced intermittent retrograde cerebral perfusion (IRCP) and experimentally evaluated its cerebroprotective effect.

[Methods] Twenty-four rabbits were divided into control (n = 6), hypothermic circulatory arrest (HCA, n = 6), CRCP (n = 6), and IRCP (n = 6) groups. Circulatory arrest (at 20 °C) was done for 45 min in the HCA group, and for 90 min with CRCP or IRCP followed by 30 min rewarming in the CRCP and IRCP groups, respectively. IRCP was repeated at 50 ml/kg with blood drainage into a reservoir and returned via the maxillary vein. The cerebral tissue oxygen saturation (SdO<sub>2</sub>) was monitored using near-infrared spectroscopy and the tissue water content was measured after the experiment.

[Results] During circulatory arrest, the median SdO<sub>2</sub> ratio (SdO<sub>2</sub>/pre-HCA SdO<sub>2</sub>) was 0.51, 0.64, and 0.73 in the HCA, CRCP, and IRCP groups, respectively. The SdO<sub>2</sub> ratio at rewarming was significantly higher in the IRCP (1.03) than in the CRCP (0.86) group. The cerebral tissue water content was 77.4%, 79.8%, and 78.2% in the control, CRCP, and IRCP groups, respectively.

[Conclusions] IRCP provides higher oxygenation for cerebral tissue, reduces cerebral edema, and is superior to CRCP for cerebral protection.

**Key words:** retrograde cerebral perfusion, hypothermic circulatory arrest, thoracic aortic aneurysm, Near Infrared Spectroscopy, cerebral edema