

Comparison of pH management during antegrade selective cerebral perfusion in canine models with old cerebral infarction

著者	大倉 一宏
発行年	2005-03-15
URL	http://hdl.handle.net/10271/253

doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.031

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 433号	学位授与年月日	平成17年 3月15日
氏名	大倉一宏		
論文題目	Comparison of pH management during antegrade selective cerebral perfusion in canine models with old cerebral infarction (イヌ慢性脳梗塞モデルを用いた超低体温下順行性選択的における pH management の差についての実験的検討)		

博士(医学) 大倉一宏

論文題目

Comparison of pH management during antegrade selective cerebral perfusion in canine models with old cerebral infarction

(イヌ慢性脳梗塞モデルを用いた超低体温下順行性選択的脳灌流中におけるpH managementの差についての実験的検討)

論文の内容の要旨

[はじめに]

近年手術法、脳保護法の改善に伴い弓部大動脈手術成績は著しく向上した。順行性選択的脳灌流法は、最も優れた脳保護法であるが、我が国の弓部全置換術の検討から脳梗塞の既往が、術後脳機能障害のindependent predictorとして挙げられ、実験学的に検証し得た。一方、低体温中のpH管理にはalpha-stat、pH-statの2つの方法があるが、これまで順行性選択的脳灌流中の両者を比較した報告はなく、今回、イヌ慢性脳梗塞モデルを用い、脳梗塞を有する脳に対する超低体温下順行性選択的脳灌流法の脳保護効果をpH管理の観点から検証した。

[材料ならびに方法]

イヌ慢性脳梗塞モデルは、左内頸動脈からシリコン円柱を注入し左中大脳動脈基部に留置。12時間後神経症状をSmith ALらの報告に準じ5段階評価し、score2もしくは3でかつ1ヶ月以上生存したものを採用した。人工心肺を用い、超低体温下順行性選択的脳灌流法(直腸温20℃、灌流量10ml/kg/min)を120分間、雑種成犬24頭に行い、以下の4群に分類した。A群(正常犬alpha-stat)、B群(正常犬pH-stat)、C群(脳梗塞犬alpha-stat)、D群(脳梗塞犬pH-stat)(各群ともn=6)。人工心肺中、顎静脈酸素飽和度、動静脈乳酸較差、血液中のmalondialdehyde、glutamate濃度、体性感覚誘発電位における中枢伝導時間と振幅を測定した。

[結果]

各群において、術前因子に差を認めなかった。C群において顎静脈酸素飽和度の有意な低下($P<0.05$)と動静脈乳酸較差の有意な拡大($P<0.05$)を冷却中直腸温28℃で認めた。pH-stat群では、冷却中直腸温28℃から復温中直腸温28℃まで動脈血液中二酸化炭素分圧の有意な上昇($P<0.05$)とpHの有意な低下($P<0.05$)を認めた。他の術中因子(血圧、動脈血液中酸素分圧、ヘマトクリット、冷却及び復温に要した時間)に差を認めなかった。またC群において、順行性選択的脳灌流120分後より血液中malondialdehyde濃度と、復温中直腸温28℃以後の血液中glutamate濃度の有意な上昇を認めた。体性感覚誘発電位に関しては、C群において有意な中枢伝導時間の延長($P<0.05$)を認め、脳梗塞群(C群とD群)において振幅(N4/N1比)の低下($P<0.05$)を認めた。

[考察]

これまでに我々は、同様のイヌ慢性脳梗塞モデルを用いた超低体温下順行性選択的脳灌流中の嫌気性代謝の亢進と血液中glutamate濃度の有意な上昇をalpha-stat群で証明した。一方、低体温を併用した人工心肺中のpH managementに関しては一定の見解が得られていないのが現状である。今回のstudyではC群に

て、脳虚血の指標であるmalondialdehyde濃度とglutamate濃度の上昇を認め、体性感覚誘発電位については、脳梗塞群両群(C群とD群)において振幅(N4/N1比)の低下を認めたものの中樞伝導時間の延長はC群にのみ認めた。つまり、脳梗塞を有さない脳に対してはいずれのpH managementを用いても虚血を引き起こさないことを示唆する一方、脳梗塞を有する脳に対してはいずれのpH managementを用いてもある程度の虚血に晒されるが、pH-statを用いることによってその程度を軽減できると考えられる。pH-stat managementによるchronic penumbraにおける血流増加がその大きな要因と思われるが、CO₂への反応性が低下している動脈硬化をきたした症例にも同様の効果が得られるかは疑問であるが、術前にCO₂への反応性を評価し、それが保たれている症例にpH-stat managementを適応することによって手術成績の向上が得られるのではないかと考える。

[結論]

今回の実験から、超低体温下順行性選択的脳灌流中pH-stat managementを適応することによって、慢性脳梗塞を有する脳に対してより高い脳保護効果が得られることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

弓部大動脈瘤手術に対し全置換術を行う際の脳保護手段としては、超低体温下順行性選択的脳灌流法が最も優れているが、脳梗塞の既往が術後脳機能障害の独立した予後規定因子であることが示されている。低体温中のpH管理にはalpha-statとpH-statの2つの方法が用いられている。申請者らのこれまでのイヌ慢性脳梗塞モデルを用いた超低体温下順行性選択的脳灌流中の研究ではalpha-stat下では嫌気性代謝の亢進と血液中glutamate濃度の上昇を認めることがわかっているが、低体温下人工心肺中のpH管理に関しては一定の見解が得られていないのが現状である。今回の研究では脳梗塞既往患者の順行性選択的脳灌流法におけるより良い管理法を確立する目的にて、イヌ慢性脳梗塞モデルを用い、超低体温下順行性選択的脳灌流法における脳保護作用に対するpH管理の影響を検討した。

イヌ慢性脳梗塞モデルは、左内頸動脈からシリコン円柱を注入する左中大脳動脈閉塞モデルを用い、12時間に中等度から重度の神経症状を呈しかつ1ヶ月以上生存した動物を用いた。雑種成犬24頭を以下の4群に分け、人工心肺確立後、超低体温下順行性選択的脳灌流法(直腸温20℃、灌流量10ml/kg/min)を120分間行った(A群:正常犬alpha-stat、B群:正常犬pH-stat、C群:脳梗塞犬alpha-stat、D群:脳梗塞犬pH-stat、各群n=6)。術前および術中経時的に計8回、顎静脈酸素飽和度、動静脈乳酸較差、血中malondialdehydeおよびglutamate濃度、体性感覚誘発電位における中樞伝導時間と振幅を測定した。

生理的パラメータでは術前には各群間に差を認めなかったが、pH-stat群(B、D群)では、冷却中、動脈血液中二酸化炭素分圧の有意な上昇とpHの有意な低下を認めた。alpha-stat脳梗塞群(C群)において順行性選択的脳灌流120分後より血液中malondialdehyde濃度の有意な上昇と復温中直腸温28℃以後の血液中glutamate濃度の有意な上昇を認め、体性感覚誘発電位における中樞伝導時間の有意な延長を認めた。体性感覚誘発電位における振幅(N4/N1比)の低下は、pH管理にかかわらず脳梗塞群両群(C、D群)において認められ、脳梗塞を有する脳に対してはいずれのpH管理を用いてもある程度の虚血に晒されていることが示唆されるが、脳虚血の指標である血液中malondialdehyde濃度とglutamate濃度の上昇と体性感覚誘発電位における中樞伝導時間の延長がalpha-stat群のみに認められたことより、pH-statを用いることによって脳虚血の程度は軽減できるものと考えられた。その要因の一つとしてpH-stat管理による、既存の脳梗塞

周囲に存在すると考えられている慢性的低灌流部位への血流増加が考えられる。術前検査でCO₂への血管反応性が保たれている症例ではpH-stat管理することにより手術合併症を低下させることが可能と考えられた。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) alpha-statとpH-statの原理と特徴について
- 2) 何故今まで超低体温下順行性選択的脳灌流中の成人例にはalpha-stat管理が使われてきたのか
- 3) 何故pH-stat管理では脳塞栓が増加すると考えられているのか
- 4) 顎静脈酸素飽和度はどの程度脳代謝を反映するのか
- 5) 血液中malondialdehyde濃度とglutamate濃度はどの程度脳虚血を反映するのか
- 6) CO₂血管反応による脳血流の増加により脳は保護されるのか
- 7) そうであるとすれば脳血流量を測定する必要はないのか
- 8) 脳梗塞犬では虚血耐性になっていないのか
- 9) 麻酔深度による体性感覚誘発電位への影響はないのか

これらの質問に対する申請者の解答は適切であり、問題点もよく把握しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 難波 宏 樹
副査 佐藤 重 仁 副査 福田 敦 夫