

Fundamental Study on Myocardial Protection with Continuous Warm Blood Cardioplegia

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8533

常温血性心筋保護液による開心術中の心筋保護法に関する研究

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 渡辺洋宇教授)

藤 井 奨

現在用いられている開心術心停止中の心筋保護法は、低温心筋保護液を使用したもので、その目的は心筋代謝抑制である。これに対し常温好気性心停止は十分なエネルギーを心筋に供給することができるため心筋代謝の面からは有利である。この常温好気性心停止を開心術時の大動脈遮断中の心筋保護に適応させたのが常温血性心筋保護液持続冠灌流法 (continuous warm blood cardioplegia, CWBC) である。本研究では、CWBC が従来の低温晶質液の間歇的投与による心筋保護液法 (cold crystalloid cardioplegia, CCC) より優れた心筋保護効果を有するかを心筋代謝と心機能の両面から検討した。雑種成熟イヌを用い、完全体外循環下に120分の大動脈遮断を行った。大動脈遮断中、CWBC 群では37℃の血性心筋保護液を、心停止導入時にカリウム濃度を $21 \pm 2 \text{ mEq/l}$ とし毎分 100ml の速度で、心停止維持には $12 \pm 2 \text{ mEq/l}$ とし毎分 40ml の速度で、大動脈基部より持続的に注入した。一方、CCC 群では4℃の晶質性心筋保護液で心停止を導入し、20分間毎の間歇的投与で心停止を維持し、同時に心筋局所冷却を併用し、心筋温を 11 ± 4 ℃に維持した。大動脈遮断解除後は90分間の補助体外循環による再灌流を行った。大動脈遮断中の心筋内 ATP 含量は CWBC 群では大動脈遮断開始時と同レベルで推移したが、CCC 群では大動脈遮断時間の経過に連れて低下した。心筋内 ADP, AMP 含量は、CWBC 群で大動脈遮断時と同レベルであったが、CCC 群では大動脈遮断120分後にはそれぞれ148.9%, 280.1%と急激に増加した。自己心拍再開は CWBC 群で83%, CCC 群で13%に認められた。再灌流後の心拍量、左室仕事量、 $+dP/dt$, $-dP/dt$ の回復率はいずれも CWBC 群が有意に優っていた。CWBC 群では再灌流後、血管抵抗が有意に低下し、心拍量は大動脈遮断前値の120%と増加傾向にあった。以上の研究結果から次のように結論した。CWBC 群では心筋のエネルギー・産生・消費バランスが保たれており、CCC 群ではエネルギー消費が産生を上回っている。心筋に酸素や基質を持続的に供給する常温好気性心停止は心筋代謝や心機能の温存に有効である。2時間の大動脈遮断に対して CWBC は従来の CCC を上回る心機能回復率を示す。

Key words warm blood cardioplegia, cold crystalloid cardioplegia, 好気性代謝, 心筋保護

現在、開心術において広く用いられている心筋保護法は、高カリウム液を主体とする低温晶質性心筋保護液 (cold crystalloid cardioplegia, CCC) の間歇的投与と心筋局所冷却を併用するものである^{1)~3)}。この心筋保護法は、高カリウム液による急速心停止とその維持による高エネルギー・リン酸化合物の温存、低温による虚血中の心筋エネルギー代謝の抑制、虚血中の代謝産物による心筋障害の防止を主たる目的としたものである。その優れた心筋保護効果により臨床成績は向上した³⁾。一方、手術成績の向上に伴い、より重症例の開心術が増加している。それらに対処するため、Follette ら⁴⁾が血液の持つ酸素供給能、緩衝能などの有利な点を活かし、虚血中の好気性代謝を維持する低温血性心筋保護液を提唱した。しかし、低温環境下の心筋細胞ではホメオスタシスが変化し、エネルギー産生能力が低い。また、大動脈遮断中の細胞の電解質バランスの崩壊や細胞内アシドーシスの結果、再灌流においてエネルギー産生能の低下、心筋細胞内へのカルシウムイオンの流入が起こり、これより心機能の低下や不整脈が誘発される、いわゆる虚血再灌流障害が起こる。再灌流障害を軽減し、高エネルギー・リン酸化合物の産生を促す目的で常温血性高カリウム心筋保護液を大動脈遮断解除直前に心筋に灌流する終末常温血性心筋保護法 (terminal warm

blood cardioplegia, TWBC) が提唱され、良好な成績が報告されている⁵⁾⁶⁾。さらに、常温好気性心停止が高エネルギー・リン酸化合物を良好に温存すること、また心臓の酸素需要量は電気的機械的心停止により拍動心の10%まで減少することを踏まえ⁷⁾⁸⁾、Toronto 大学から常温血性心筋保護液持続冠灌流法 (continuous warm blood cardioplegia, CWBC) が提唱された⁹⁾。常温下で心筋代謝を変化させることなく、また常温血液を持続冠灌流させることにより心筋虚血が生じない。従って虚血再灌流障害は発生しないため、理想的な心筋保護法と考えられる。しかし常温で心停止状態を保つためには大量のカリウム投与を余儀なくされ、この大量のカリウムが心筋収縮力を低下させ¹⁰⁾、循環動態へ悪影響を及ぼすことが懸念される¹¹⁾。そこで本研究では、イヌの体外循環モデルを用い、CWBC の心筋保護効果を心筋代謝ならびに心機能の両面から現行の CCC と比較検討し、さらにこの CWBC が循環動態に与える影響を検討した。

対象および方法

I. 実験動物

実験動物として体重 9kg~26kg (平均 12.8 ± 3.9 kg) の雑種成熟イヌ28頭を用いた。実験群は常温血性心筋保護液の持続的冠

平成5年12月28日受付, 平成6年1月25日受理

Abbreviations: BP, blood pressure; CCC, cold crystalloid cardioplegia; CI, Cardiac index; CPB, cardiopulmonary bypass; CWBC, continuous warm blood cardioplegia; SVR, systemic vascular resistance

灌流を用いた CWBC 群と、低温晶質性心筋保護液の間歇的冠灌流と心筋局所冷却を併用した CCC 群に分けた。心筋代謝の測定に8頭 (CWBC 群4頭, CCC 群4頭), 心機能の測定に20頭 (CWBC 群12頭, CCC 群8頭) を用いて比較した。

II. 実験イヌの作成

塩酸ケタミン 20mg/kg の筋肉内投与による麻酔導入後, パンクロニウム 0.1mg/kg を静脈内投与し, 気管内挿管を行い, Harvard 型従量式人工呼吸器 (Bodine Electric Company, Chicago, 米国) を用いて純酸素による調節呼吸を行った。四肢誘導で心電図をモニターした。左大腿動脈より腹部大動脈内にカテーテルを挿入し動脈圧をモニターした。胸骨傍切開により心臓を露出した後, 右鎖骨下動脈, 上下大静脈, 上行大動脈の順に剝離しテープをかけた。次いで右心耳より右房内に, 右側左房より左房内に, 心尖部より左室内にそれぞれカテーテルを挿入し, 右房圧, 左房圧, 左室圧をモニターした。心電図, 動脈圧, 右房圧, 左房圧, 左室圧はポリグラフシステム RM-6000 (日本光電, 東京) を用いて同時連続記録した。肺動脈基部より Swan-Ganz カテーテル (American Edwards Laboratories, Santa Ana, 米国) を挿入し, 右房に挿入したカテーテルより冷却生理食塩水を注入し心拍出量を測定した。

ヘパリン (300IU/kg) を静脈内投与した後, 上下大静脈脱血, 右鎖骨下動脈送血による完全体外循環を行った (図1)。送血ポンプとして遠心ポンプ (Sarns, Ann Arbor, 米国) を用い, 人工肺には膜型人工肺 (Sarns) を使用した。充填液として乳酸リンゲル液と 7%NaHCO₃ 液を用いた。人工心肺血のヘマトクリット (Ht) を20~26%に維持するように, 必要に応じ, 供血イヌより採血した血液を輸血した。全身灌流温は CWBC 群で37℃, CCC 群で20℃とした。全身灌流量は両群とも 120ml/kg を維持した。体外循環開始後30分毎に送血側の血液ガス分析を行い, pH が7.45前後に, PCO₂ が35~40mmHg, BE が-2~+2になるように適宜補正した。大動脈基部に大動脈ルートをカニュー

レ (DLP, Grand Rapids, 米国) を留置し, 心筋保護液の注入および大動脈基部圧の測定に用いた。心筋保護液はローラーポンプ MBP-107 (泉工医科, 東京) を用い機械的に注入した。針型サーミスター探子 (日本光電) を心尖部から心室中隔内に穿刺し, 心室中隔温を連続的にモニターした。血液および心筋保護液の電解質濃度は電解質測定器 736-60E (日立, 東京) により測定した。また血液ガス分析には血液ガス分析装置 170 (Corning, 東京) を使用した。

III. 心筋保護液の作成法および組成

CCC 群では, 表1に示す晶質性心筋保護液を用いた。この心筋保護液の組成はナトリウム 47mEq/l, カリウム 30mEq/l, 浸透圧 380mOsm/l, pH7.5 である¹³⁾¹⁴⁾。CWBC 群の血性心筋保護液は, 上記の晶質性心筋保護液をもとに作成した。この晶質性心筋保護液にアスパラギン酸カリウム (アスパラ K, 田辺製薬, 大阪) を加え調整した。新たな晶質液に, 酸素化された人工心肺血を 1 : 4 の割合になるように血性心筋保護液作製回路 (BCD Advanced system, Shiley, Irvine, 米国) を用いて混合した。最終的に, 血性心筋保護液のカリウム濃度は, 心停止導入時に 20mEq/l の高カリウム血性心筋保護液に, 心停止維持に 12mEq/l の低カリウム血性心筋保護液になるように調節した (表2)。この血性心筋保護液を熱交換器に通すことにより, 目的の投与温度に設定した。

IV. 心筋保護液の注入方法

CWBC 群の血性心筋保護液を血性心筋保護液作製回路を用い37℃に加温して使用した。CCC 群では晶質性心筋保護液を氷水中に浸した貯液槽に入れ, 4℃に冷却して使用した。CWBC 群の心停止導入時には, 高カリウム血性心筋保護液を毎分 100ml で5分間大動脈基部より順行性に冠灌流し, 心停止を十分に得た後, 低カリウム血性心筋保護液を毎分 40ml で持続的に冠灌流した。CCC 群は, 大動脈遮断中低温晶質性心筋保護液 10ml/kg を20分毎に反復投与した。投与時, 大動脈基部圧

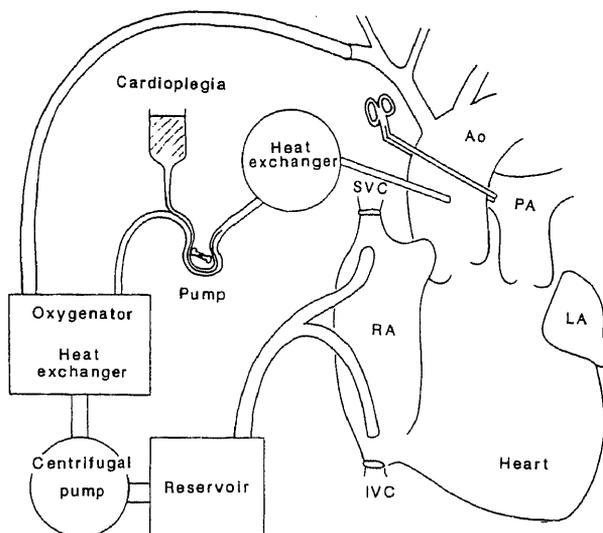


Fig. 1. Schematic diagram of the experiment. Cardiopulmonary bypass was established by cannulation to the superior and inferior vena cavae for venous return, and the right subclavian artery for systemic arterial inflow. Ao, aorta; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; LA, left atrium; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava.

Table 1. Composition of crystalloid cardioplegia

NaCl	2.7 g/l
KCl	2.24 g/l
Mannitol	10 g/l
0.5% NaHCO ₃	45 ml/l
Glucose	31 g/l
CaCl ₂	0.132 g/l
Na ⁺	47 mEq/l
K ⁺	30 mEq/l
Ca ²⁺	3.6 mEq/l
Osmotic pressure	380 mOsm/l
pH	7.5

Table 2. Composition of blood cardioplegia

Blood from CPB circuit	800 ml/l
Crystalloid cardioplegia	200 ml/l
Induction of arrest	
K added to crystalloid (200ml)	10 mEq/l
Maintain of arrest	
K added to crystalloid (200ml)	2 mEq/l

Blood and cardioplegic solution are mixed automatically in 4 : 1 ratio by BCD Advanced system

が 100mmHg になるようにした。CCC 群ではアイスバックによる心表面冷却を併用して、虚血中の心筋温を10℃以下に保つようにした。

V. 測定項目と測定法

1. 心筋温度

両群とも心筋温を10分毎に記録し、心筋温の推移を調べた。

2. 電解質、酸素含有量、酸素運搬量

CWBC 群では大動脈遮断 5分, 10分, 15分, 30分, 60分, 90分, 120分後に、体内投与直前の血性心筋保護液を採取し、ナトリウム、カリウム、カルシウム濃度を測定し、血性心筋保護液の予想値と比較検討した。また、同じく採取した血性心筋保護液の酸素含有量、冠静脈血の酸素含有量を測定し、血性心筋保護液の酸素運搬量および心筋酸素消費量を次式により求めた。

$$\cdot \text{酸素運搬量 (ml/min)} = \text{血性心筋保護液の酸素含有量} \times \text{毎分灌流量}$$

$$\cdot \text{心筋酸素消費量 (ml/min/100g 湿重量)} = (\text{血性心筋保護液, 冠静脈血酸素含有量較差}) \times \text{毎分灌流量} / \text{心筋湿重量} \times 100$$

3. 心筋代謝

大動脈を遮断し、心筋保護液により心停止を得た直後、大動脈遮断60分後、大動脈遮断120分後、再灌流30分後に心筋を貫壁性に採取し心筋組織内 ATP, ADP, AMP を測定した。心筋採取に際しては、メスを用いて約 5mm 角の全層を素早く切り取り、直ちに液化窒素中に浸して保存した。採取部位はその都度、前回の採取部位から十分に離れ、かつ障害を受けていない場所を選んで行った。実験終了後、凍結心筋片を秤量した後、氷冷した 0.6N 過塩素酸を加えてよく混和し、20~25℃で10分間放置して除蛋白した。これを3000回転で15分間遠心し、得られた上清を試料として紫外線吸光度測定で ATP, ADP, AMP の定量を行った。虚血再灌流による心筋細胞の浮腫を考慮し、心筋内 ATP, ADP, AMP 含量は、組織重量当たりではなく、組織蛋白当たりで定量した。ATP, ADP, AMP のそれぞれ心停止直後の値を100とした%変化で時間的推移を検討した。

4. 心機能

体外循環開始前の血行動態安定時に右房圧、左房圧、心拍数、大動脈収縮期圧 (systolic blood pressure, sysBP)、平均大動脈圧、左室圧と心拍出量を測定し、心係数、体血管抵抗、左室仕事量係数を次式から算出した。

$$\cdot \text{心係数 (ml/min/kg)} = \text{心拍出量} / \text{体重} \times 1000$$

$$\cdot \text{体血管抵抗 (dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}) = (\text{平均大動脈圧} - \text{右房圧}) / \text{心拍出量} \times 80$$

Table 3. Final concentration of blood cardioplegia

Predictive value		
Na ⁺		122 mEq/l
K ⁺	Induction	20 mEq/l
	Maintain	12 mEq/l
Ca ²⁺		4.3 mEq/l
Actual value		
Na ⁺		118±9 mEq/l
K ⁺	Induction	21±2 mEq/l
	Maintain	12±2 mEq/l
Ca ²⁺		3.8±0.5 mEq/l
Osmotic pressure		362±23 mOsm/l
pH		7.42±0.05
Hematocrit		20±3%

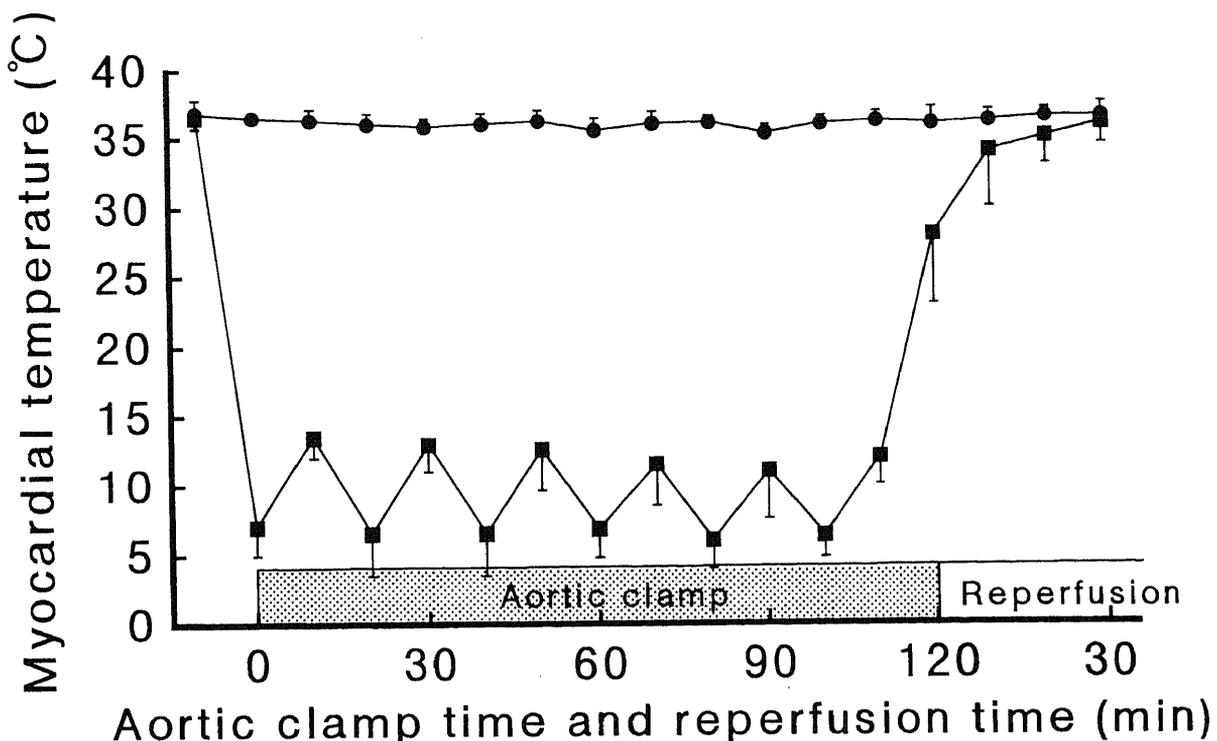


Fig. 2. Changes in myocardial temperature before, during, and after the aortic clamp. Each point represents the mean±SD. ●, the CWBC group; ■, the CCC group.

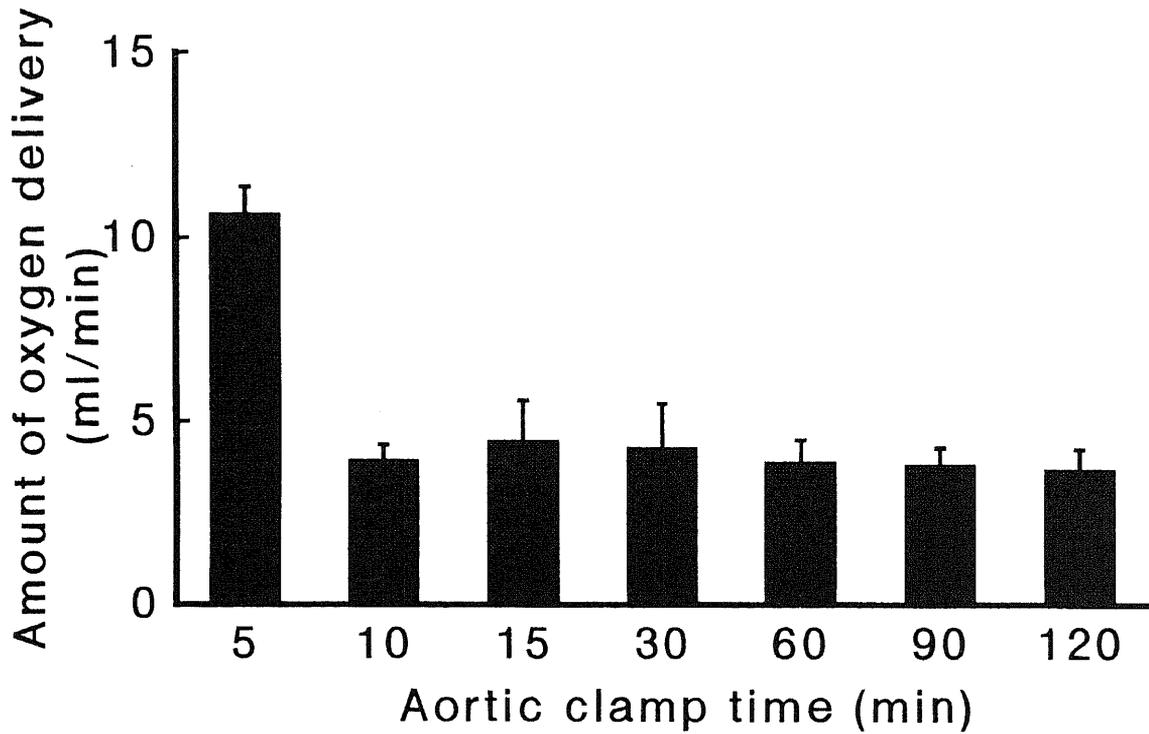


Fig. 3. Oxygen delivery activity of warm blood cardioplegic solution during the aortic clamp. Each data is expressed as the mean \pm SD.

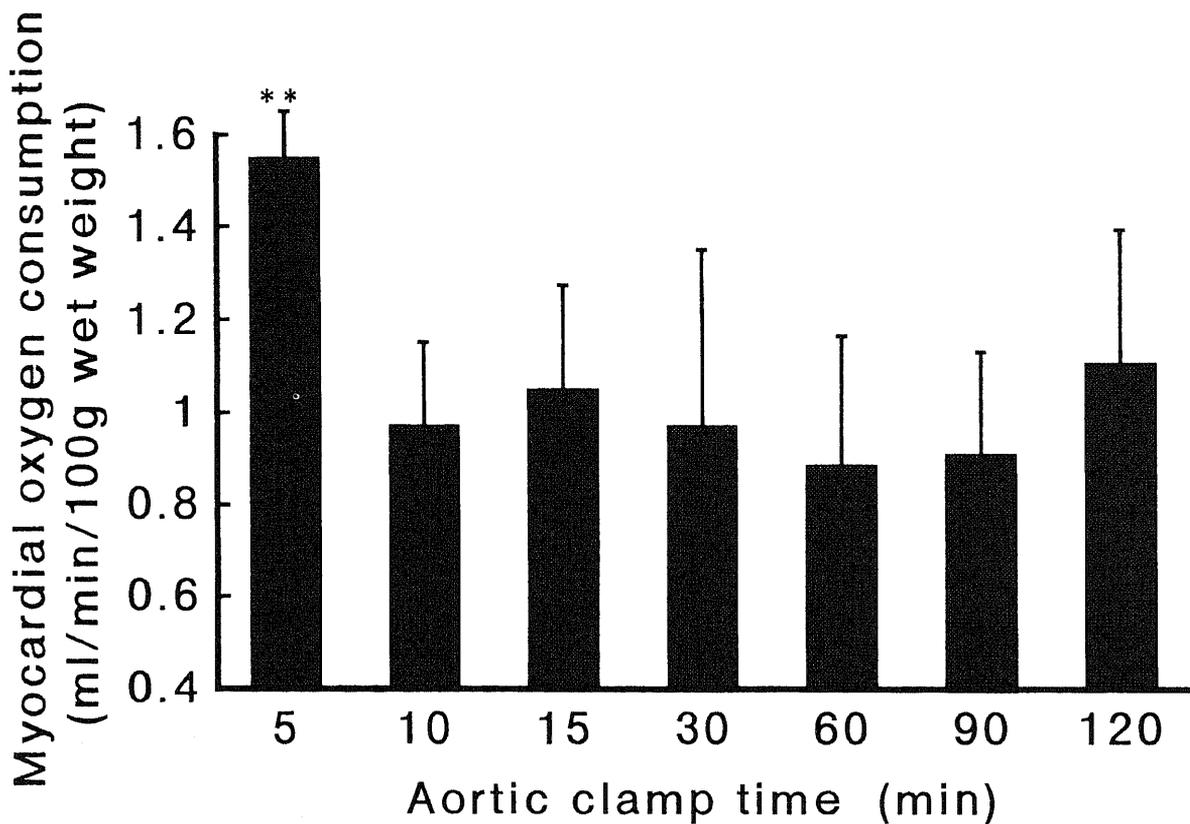


Fig. 4. Changes in myocardial oxygen consumption during the aortic clamp. Each data is expressed as the mean \pm SD. Myocardial oxygen consumption declined gradually during the initial 10-minute of normothermic potassium-induced arrest. **, $P < 0.01$ compared to the data of later period by Dunnett procedure.

・左室仕事係数 (g·m/kg) = 心拍出量/心拍数 × (平均大動脈圧 - 左房圧) × 0.0136/体重

また、左室圧曲線より圧力発生速度 (dP/dt) を求めた。そのうち、等容性収縮期の指標として +dP/dt max, 拡張期の指標

として -dP/dt max を用いた。同じ前負荷で3回測定し、その平均を採った。その後、乳酸リンゲル液を急速に補液し、前負荷を増加させ、循環動態が安定した時点で、心機能を測定した。体外循環前に少なくとも2点の異なる前負荷で心機能を測定した。一連の測定を終了後、体外循環を開始した。大動脈遮

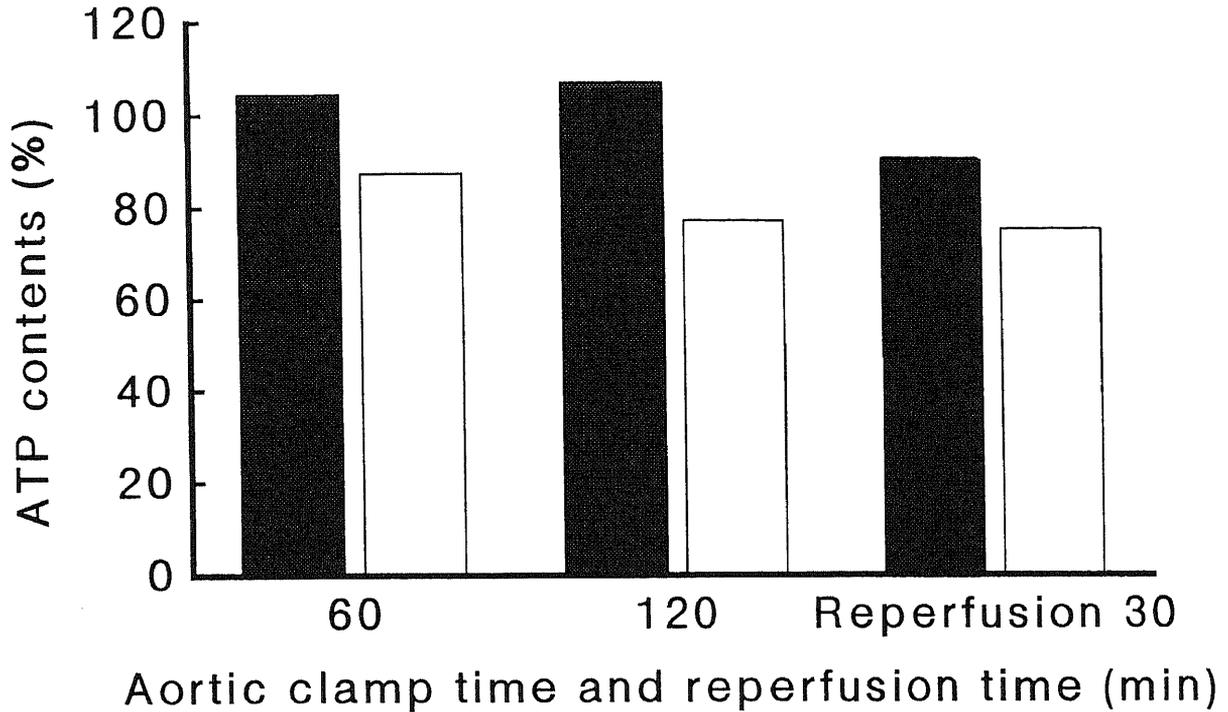


Fig. 5. Changes in ATP contents during the aortic clamp and reperfusion. Each data is shown as the mean value of percentage from those by the induction of cardioplegic arrest (the control). Shaded column, the CWBC group; White column, the CCC group.

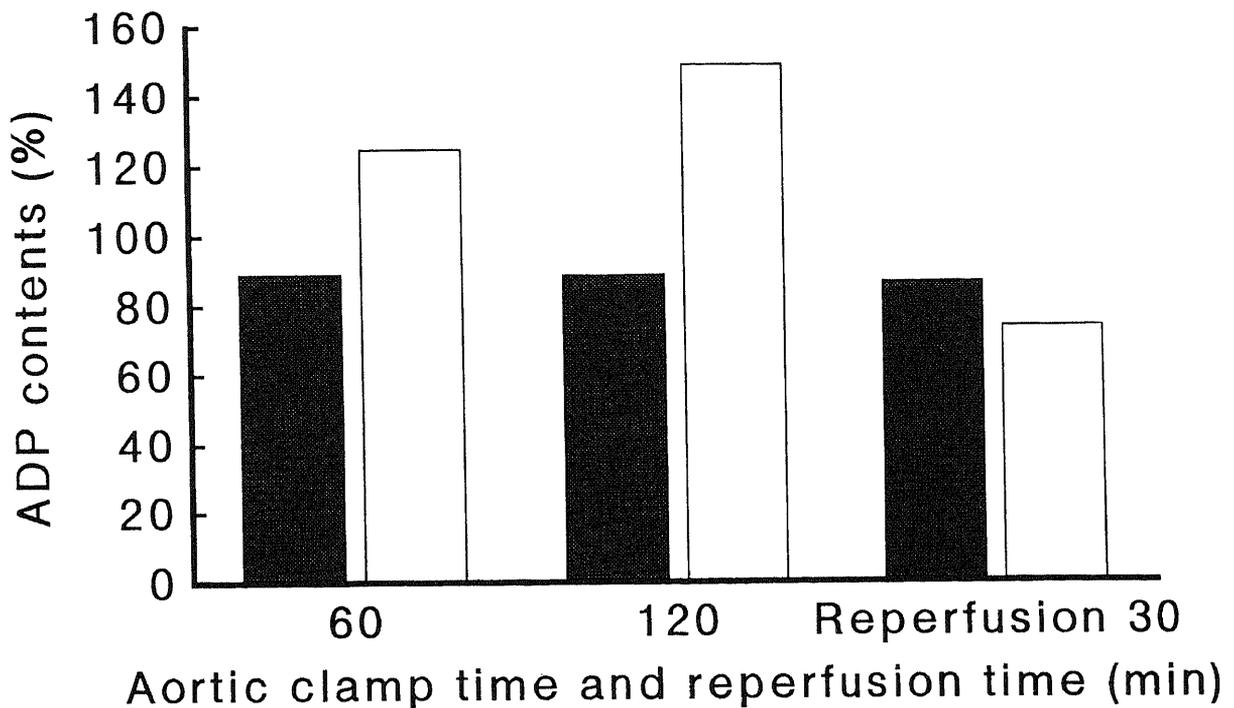


Fig. 6. Changes in ADP contents during the aortic clamp and reperfusion. Each data is shown as the mean value of percentage from those by the induction of cardioplegic arrest (the control). Shaded column, CWBC group; White column, CCC group.

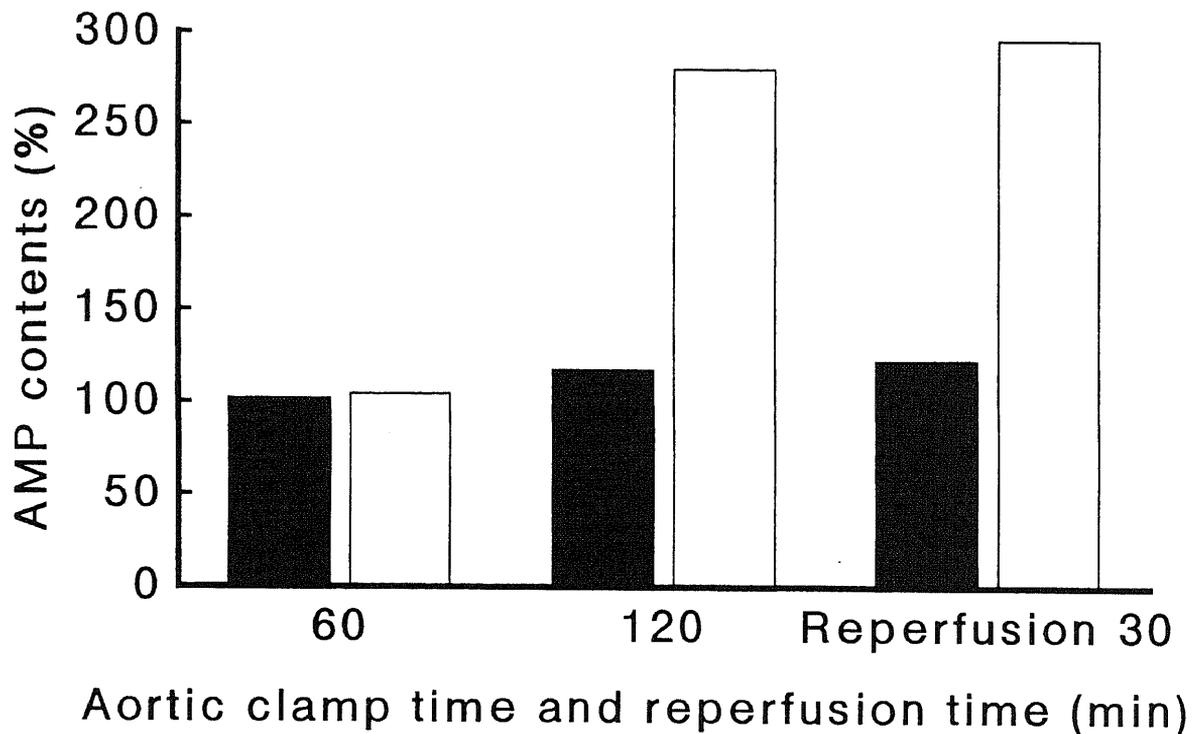


Fig. 7. Changes in AMP contents during the aortic clamp and reperfusion. Each data is shown as the mean value of percentage from those by the induction of cardioplegic arrest (the control). Shaded column, CWBC group; White column, CCC group.

断を120分間行い、その間、前述の方法で心筋保護液を注入した。CCC群は大動脈遮断解除の20分前から人工心肺灌流血の加温を開始し、遮断解除時には人工心肺灌流温を37℃にした。遮断解除後、自己心拍の自然再開率を比較した。心室細動となった場合は、直ちに電氣的除細動を行った。人工心肺灌流量を変えず20分間の空打ち心としたのち、収縮期血圧が80mmHgを超えた場合、灌流量を徐々に減じ、体外循環から離脱した。体外循環からの離脱に要した循環補助時間を両群間で比較した。大動脈遮断解除90分後に、再び体外循環前と同様に心機能を測定した。体外循環前の左房圧と同値になるように輸液を調節し、体外循環前後で同じ前負荷の大動脈収縮期圧、体血管抵抗、心係数、左室仕事率、 $\pm dP/dt \max$ を測定し、各群で体外循環前後値を比較した。両群間の比較には、各々の体外循環前値を100とした回復率を用いた。

5. 血清カリウム濃度

心筋保護液として投与された総カリウム量と、大動脈遮断解除時の血清カリウム濃度を測定し比較した。

VI. 統計学的検定法

結果はすべて平均±標準偏差 (mean±SD) で表記した。それぞれの群の体外循環前後の平均値の差の検定には Wilcoxon 符号付順位和検定を用いた。CWBC群とCCC群の有意差検定には例数が少ないことから、Mann-Whitney法を用いた。 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

成 績

I. 血性心筋保護液の組成変動

血性心筋保護液の組成はナトリウム $118 \pm 9 \text{ mEq/l}$ 、カリウム $21 \pm 2 \text{ mEq/l}$ 、カルシウム $3.8 \pm 0.5 \text{ mEq/l}$ 、浸透圧 362 ± 23

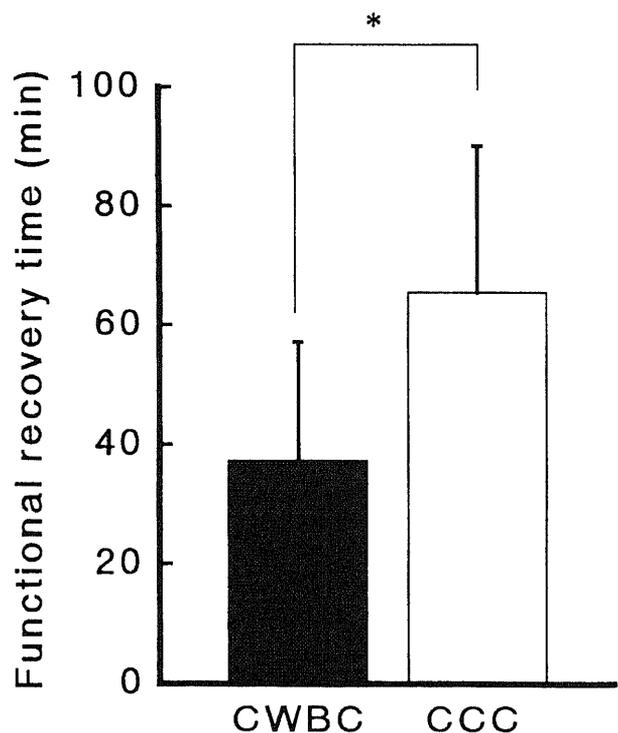


Fig. 8. Functional recovery time from dardiopulmonary bypass. Each data is expressed as the mean±SD. Shaded column, CWBC group; White column, CCC group. *, $P < 0.05$ between the two groups by Mann-Whitney U test.

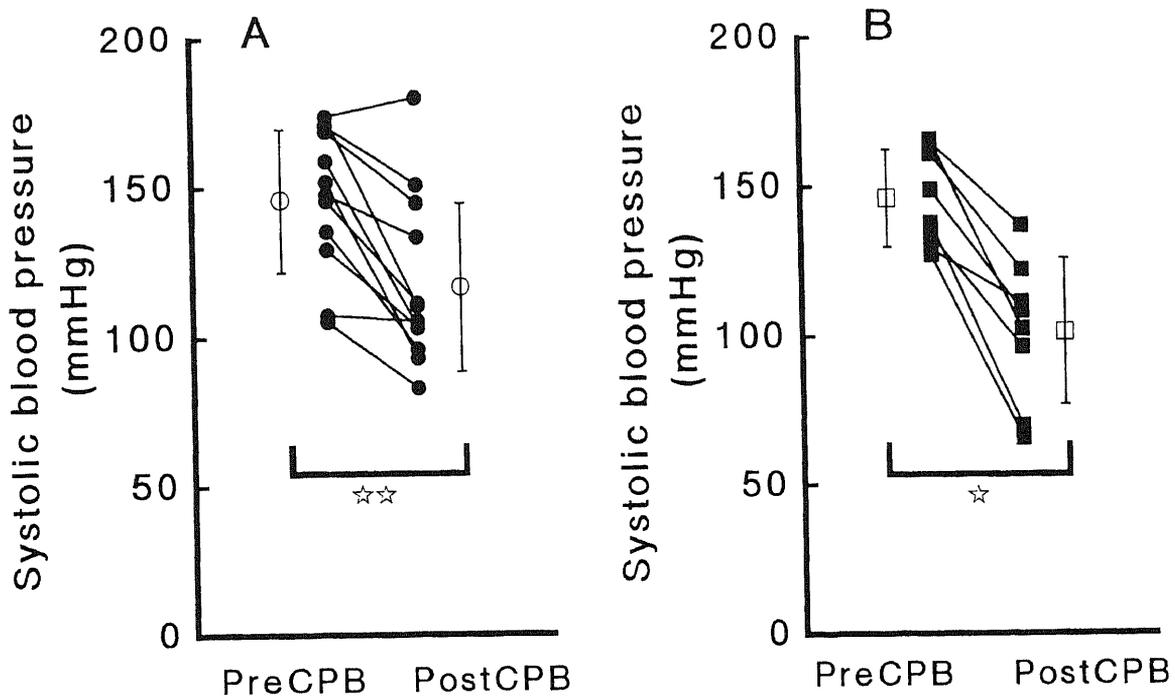


Fig. 9. Changes in systolic blood pressure. A. Changes in individual data and the mean value in the CWBC group. Open circle is represented as the mean \pm SD. B. Changes in individual data and the mean value in the CCC group. Open square is represented as the mean \pm SD. ☆, $P < 0.05$; ☆☆, $P < 0.01$ versus pre-CPB by Wilcoxon single-ranks test.

mOsm/l, pH7.42 \pm 0.05, Ht20 \pm 3% であり、いずれも予想値に近く、血性心筋保護液作製回路によってほぼ均一な組成の血性心筋保護液が得られた。(表3)

II. 大動脈遮断中の心筋温

CWBC 群と CCC 群の心筋温の推移を図2に示した。CWBC 群では大動脈遮断中、心筋温は 35.9 \pm 1.0 $^{\circ}$ C に保たれた。CCC 群では心筋保護液注入毎に心筋温は降下するが、投与温度である 4 $^{\circ}$ C までは到達せず 6 ~ 9 $^{\circ}$ C に留まった。しかも注入直後より上昇し始め、次回の投与直前には 10 $^{\circ}$ C を超え、アイスパックの併用にて心筋温は平均 11 $^{\circ}$ C に保たれた。

III. 血性心筋保護液の酸素運搬能

血性心筋保護液の酸素運搬量の推移を図3に示した。血性心筋保護液の投与速度は心停止導入 5 分間は 100 ml/min であり、それ以後の心停止維持の間は 40 ml/min であった。これを反映して、血性心筋保護液の酸素運搬量は大動脈遮断開始 5 分後に 10.6 \pm 0.7 ml/min/100g (湿重量) であり、それ以後は 4.0 \pm 0.7 ml/min/100g (湿重量) であり、大動脈遮断中を通じてほぼ一定の値を保った。

IV. CWBC 群の心筋酸素消費量

CWBC 群における心筋酸素消費量の推移を図4に示す。大動脈遮断 5 分後の心筋酸素消費量は 1.55 \pm 0.10 ml/min/100g (湿重量) であった。遮断 10 分後の心筋酸素消費量は 0.97 \pm 0.18 ml/min/100g (湿重量) であり、それ以後有意な変化を示さなかった。大動脈遮断 10 分以後の平均心筋酸素消費量は 0.98 \pm 0.25 ml/min/100g (湿重量) であった。大動脈遮断 5 分後の心筋酸素消費量はそれ以後の心筋酸素消費量より有意に高値であった。(P < 0.01)

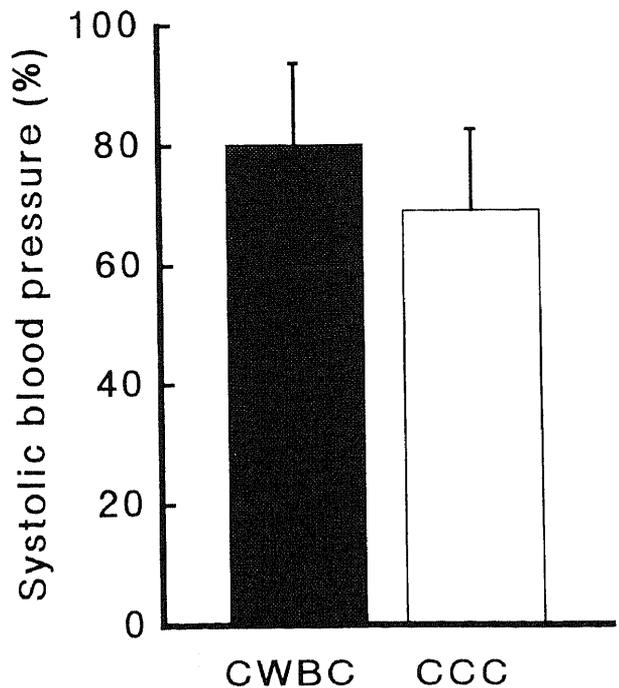


Fig. 10. Systolic blood pressure after CPB. Each data is shown as the mean \pm SD of percentage from the pre-CPB value (the control). Shaded column, the CWBC group; White column, the CCC group.

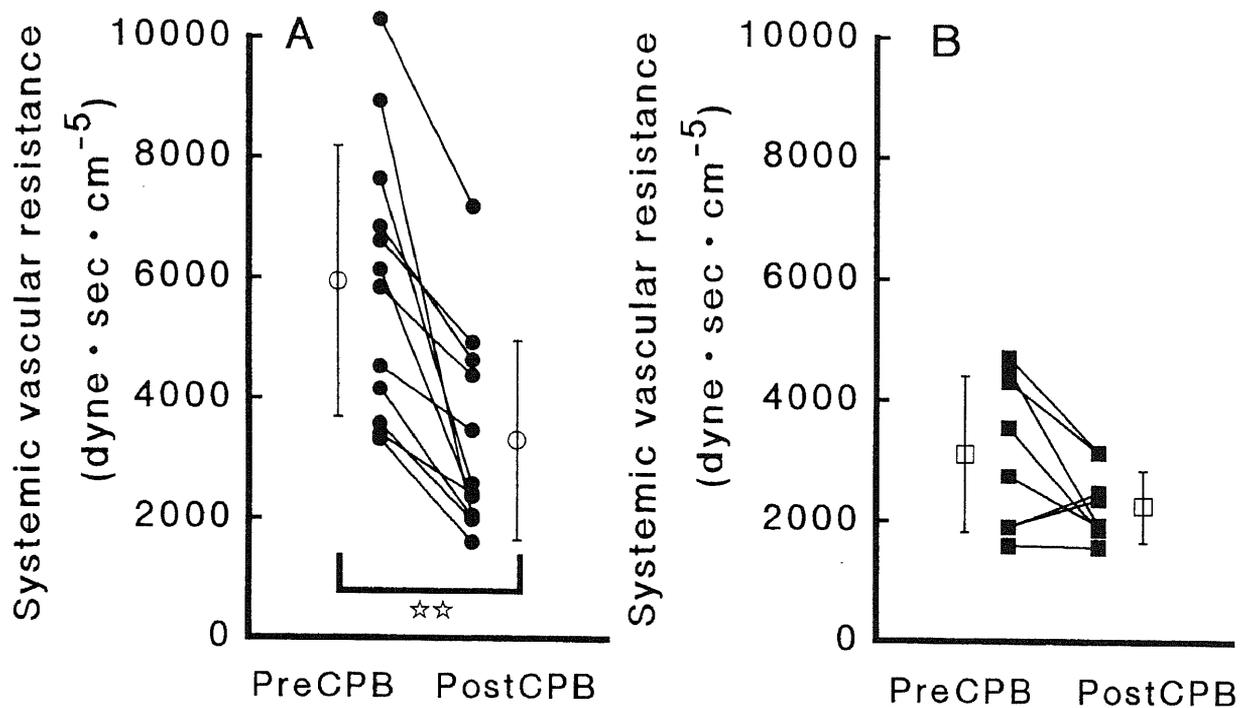


Fig. 11. Changes in systemic vascular resistance. A. Changes in individual data and the mean value in the CWBC group. Open circle is represented as the mean \pm SD. B. Changes in individual data and the mean value in the CCC group. Open square is represented as the mean \pm SD. ☆☆, $P < 0.01$ versus pre-CPB by Wilcoxon single-ranks test.

V. 心筋代謝

1. ATP の推移

大動脈遮断中および再灌流後の ATP の推移を図 5 に示した。CWBC 群で心筋 ATP 含量は、大動脈遮断60分後で心停止直後の104.5%、遮断120分後で107.1%と大動脈遮断中高く維持されており、再灌流30分後には90.6%であった。一方、CCC 群で心筋 ATP 含量は、大動脈遮断60分後で心停止直後の87.4%、大動脈遮断120分後で77.1%と遮断中徐々に減少した。再灌流30分後には75.4%であった。

2. ADP の推移

大動脈遮断中および再灌流後の ADP の推移を図 6 に示した。CWBC 群で心筋 ADP 含量は、大動脈遮断60分後で心停止直後の90.0%、遮断120分後で88.6%、再灌流30分後に86.4%と推移し、遮断中および再灌流後も ADP の蓄積はみられなかった。一方、CCC 群で心筋 ADP 含量は、大動脈遮断60分後で心停止直後の124.5%、大動脈遮断120分後で148.9%と遮断中は増加した。再灌流によって73.7%と低下した。

3. AMP の推移

大動脈遮断中および再灌流後の AMP の推移を図 7 に示した。CWBC 群で心筋 AMP 含量は、大動脈遮断60分後で心停止直後の101.6%、遮断120分後で117.0%、再灌流によって122.2%と虚血中および再灌流後に僅かに増加した。CCC 群で心筋 AMP 含量は、大動脈遮断60分後で心停止直後の104.0%とコントロールと変わらなかったが、遮断120分後では280.1%と急激に増加した。再灌流30分後も295.7%と高値のままであった。

VI. 心機能回復

1. 自己心拍再開率

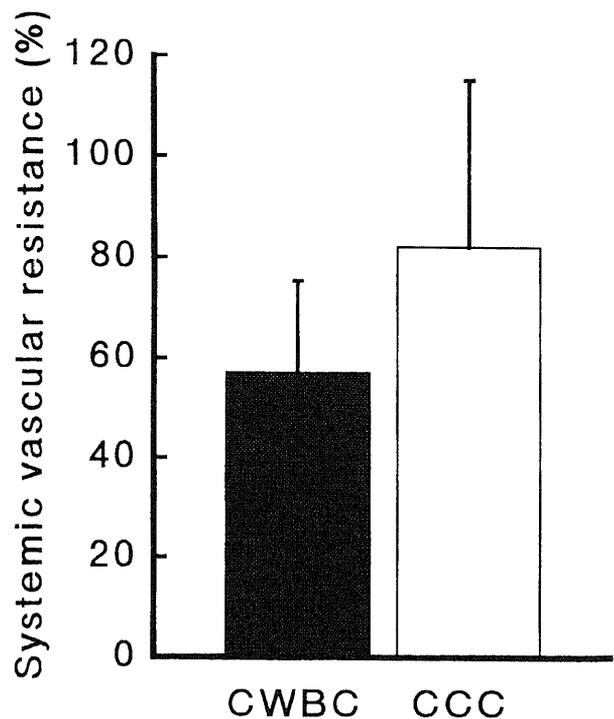


Fig. 12. Systemic vascular resistance after CPB. Each data is shown as the mean \pm SD of percentage from the pre-CPB value (the control). Shaded column, the CWBC group; White column, the CCC group.

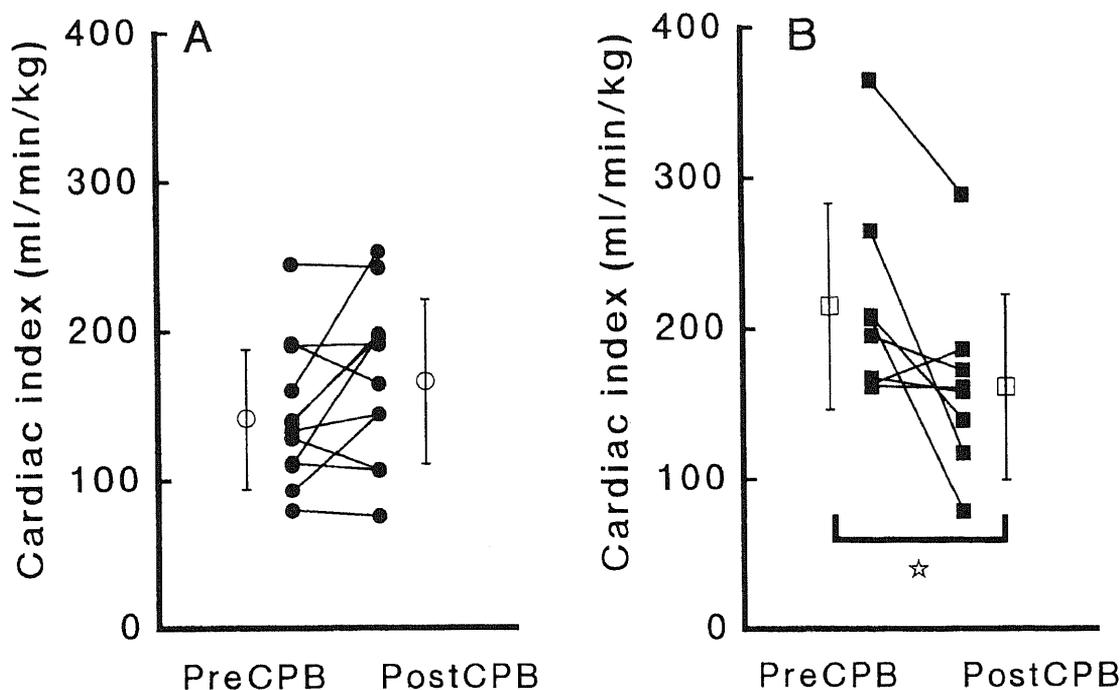


Fig. 13. Changes in cardiac index. A. Changes in individual data and the mean value in the CWBC group. Open circle is represented as the mean \pm SD. B. Changes in individual data and the mean value in the CCC group. Open square is represented as the mean \pm SD. ☆, $P < 0.05$ versus pre-CPB by Wilcoxon singed-rankes test.

CWBC 群の自己心拍の再開は12頭中10頭 (83%) に認め、CCC 群は 8 頭中 1 頭 (13%) に認めた。CWBC 群は CCC 群に比して自己心拍再開率は有意に高値であった ($P < 0.01$)。

2. 心機能回復時間の比較

大動脈遮断解除から体外循環離脱までに要した心機能回復時間 (functional recovery time) は CWBC 群 37.3 ± 19.9 分、CCC 群 65.6 ± 24.6 分であり、CWBC 群の離脱に要した時間は CCC 群に比し、有意に短かかった ($P < 0.05$) (図 8)。

3. 大動脈収縮期圧の変化

CWBC 群において、大動脈収縮期圧は体外循環前 168 ± 32 mmHg から体外循環後 117 ± 28 mmHg と有意に減少した ($P < 0.01$)。CCC 群において、大動脈収縮期圧は体外循環前 146 ± 16 mmHg から体外循環後 101 ± 25 mmHg と有意に減少した ($P < 0.05$) (図 9)。その回復率は、それぞれ CWBC 群 $80.1 \pm 13.6\%$ 、CCC 群 $69.0 \pm 13.6\%$ であり、CWBC 群の低下が少ない傾向にあったが有意差はなかった (図 10)。

4. 体血管抵抗の変化

CWBC 群において、体血管抵抗は体外循環前 5948 ± 2253 dyne \cdot s \cdot cm $^{-5}$ から体外循環後 3318 ± 1670 dyne \cdot s \cdot cm $^{-5}$ と有意に減少した ($P < 0.01$)。CCC 群において、体血管抵抗は体外循環前 3120 ± 1302 dyne \cdot s \cdot cm $^{-5}$ から体外循環後 2259 ± 602 dyne \cdot s \cdot cm $^{-5}$ と減少傾向にあったが有意ではなかった (図 11)。その回復率は、それぞれ CWBC 群 $57.1 \pm 18.2\%$ 、CCC 群 $82.2 \pm 33.2\%$ で、CWBC 群で体外循環後の低下は大きかったが有意差はなかった (図 12)。

5. 心係数の変化

CWBC 群において、心係数は体外循環前 141 ± 47 ml/min/kg から体外循環後 166 ± 55 ml/min/kg と増加傾向を示したが、

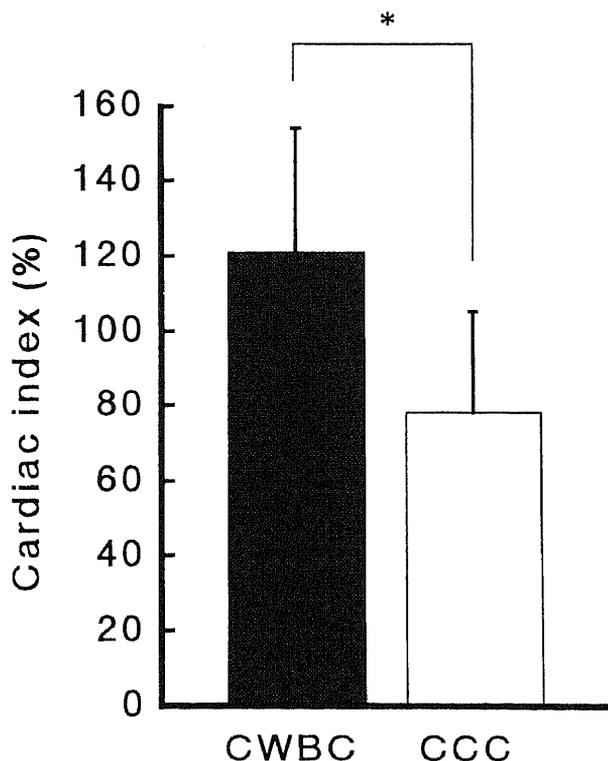


Fig. 14. Cardiac index after CPB. Each data is shown as the mean \pm SD of percentage from the pre-CPB value (the control). Shaded column, the CWBC group; White column, the CCC group. *, $P < 0.05$ between the two groups by Mann-Whitney U test.

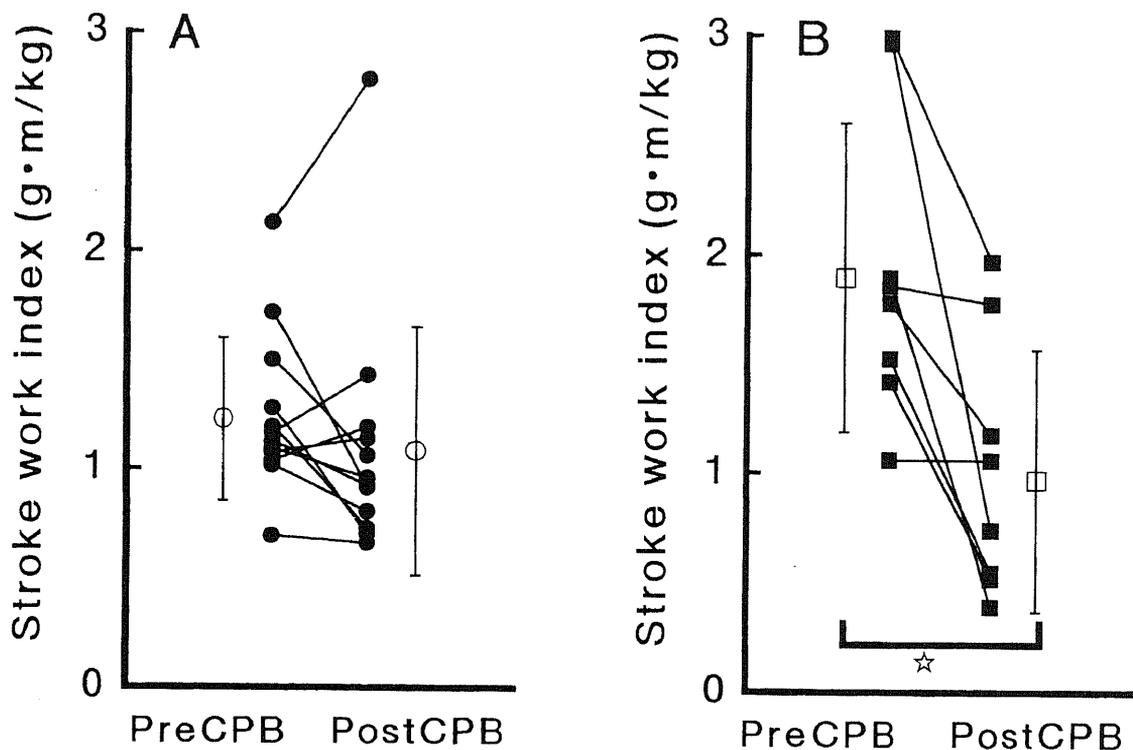


Fig. 15. Changes in left ventricular stroke work index. A. Changes in individual data and the mean value in the CWBC group. Open circle is represented as the mean \pm SD. B. Changes in individual data and the mean value in the CCC group. Open square is represented as the mean \pm SD. ☆, $P < 0.05$ versus pre-CPB by Wilcoxon single-ranks test.

有意差はなかった。CCC 群において、心係数は体外循環前 $215 \pm 69 \text{ ml/min/kg}$ から体外循環後 $161 \pm 61 \text{ ml/min/kg}$ と有意に減少した ($P < 0.05$) (図13)。その回復率は、それぞれ CWBC 群 $120.8 \pm 33.3\%$ 、CCC 群 $80.0 \pm 27.0\%$ であり、CWBC 群は CCC 群に比し有意に心係数の回復が良好であった ($P < 0.05$) (図14)。

6. 左室仕事量係数の変化

CWBC 群において、左室仕事係数は体外循環前 $1.23 \pm 0.37 \text{ g}\cdot\text{m/kg}$ から体外循環後 $1.08 \pm 0.57 \text{ g}\cdot\text{m/kg}$ と減少傾向を示したが、有意差はなかった。CCC 群において左室仕事係数は体外循環前 $1.89 \pm 0.71 \text{ g}\cdot\text{m/kg}$ から体外循環後 $0.97 \pm 0.60 \text{ g}\cdot\text{m/kg}$ と有意に減少した ($P < 0.05$) (図15)。その回復率は、それぞれ CWBC 群 $88.1 \pm 26.4\%$ 、CCC 群 $54.0 \pm 32.1\%$ であった。CWBC 群は CCC 群に比し左室仕事係数の回復が有意に良好であった ($P < 0.05$) (図16)。

7. +dP/dt max の回復

CWBC 群において、+dP/dt max は体外循環前 $2822 \pm 610 \text{ mmHg/sec}$ から体外循環後 $2957 \pm 806 \text{ mmHg/sec}$ と前後でほぼ一定であった。CCC 群において、+dP/dt max は体外循環前 $3472 \pm 828 \text{ mmHg/sec}$ から体外循環後 $2411 \pm 604 \text{ mmHg/sec}$ と有意に減少した ($P < 0.05$) (図17)。その回復率はそれぞれ CWBC 群 $105.0 \pm 20.7\%$ 、CCC 群 $71.3 \pm 18.2\%$ であった。CWBC 群は CCC 群に比し +dP/dt max の回復が有意に良好であった ($P < 0.01$) (図18)。

8. -dP/dt max の回復

CWBC 群において、-dP/dt max は体外循環前 $2078 \pm 589 \text{ mmHg/sec}$ から体外循環後 $1877 \pm 474 \text{ mmHg/sec}$ と減少傾

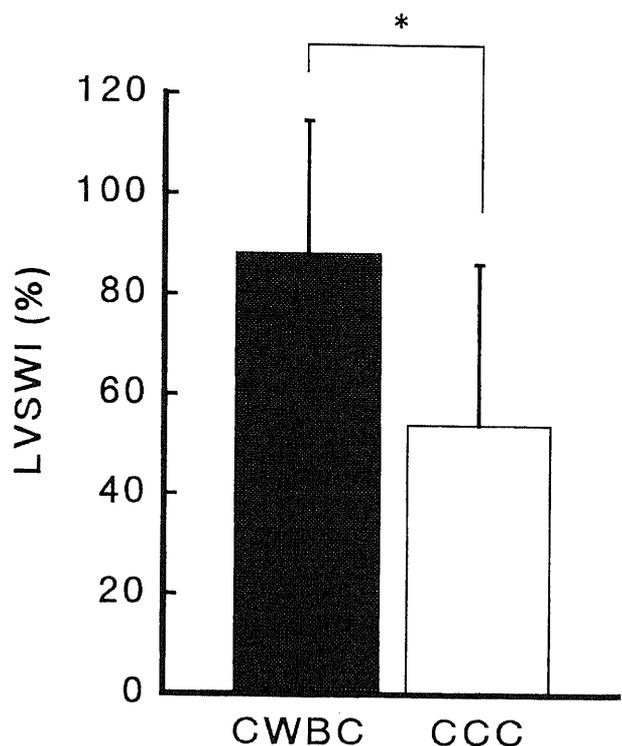


Fig. 16. Left ventricular stroke work index after CPB. Each data is shown as the mean \pm SD of percentage from the pre-CPB value (the control). Shaded column, the CWBC group; White column, the CCC group. *, $P < 0.05$ between the two groups by Mann-Whitney U test.

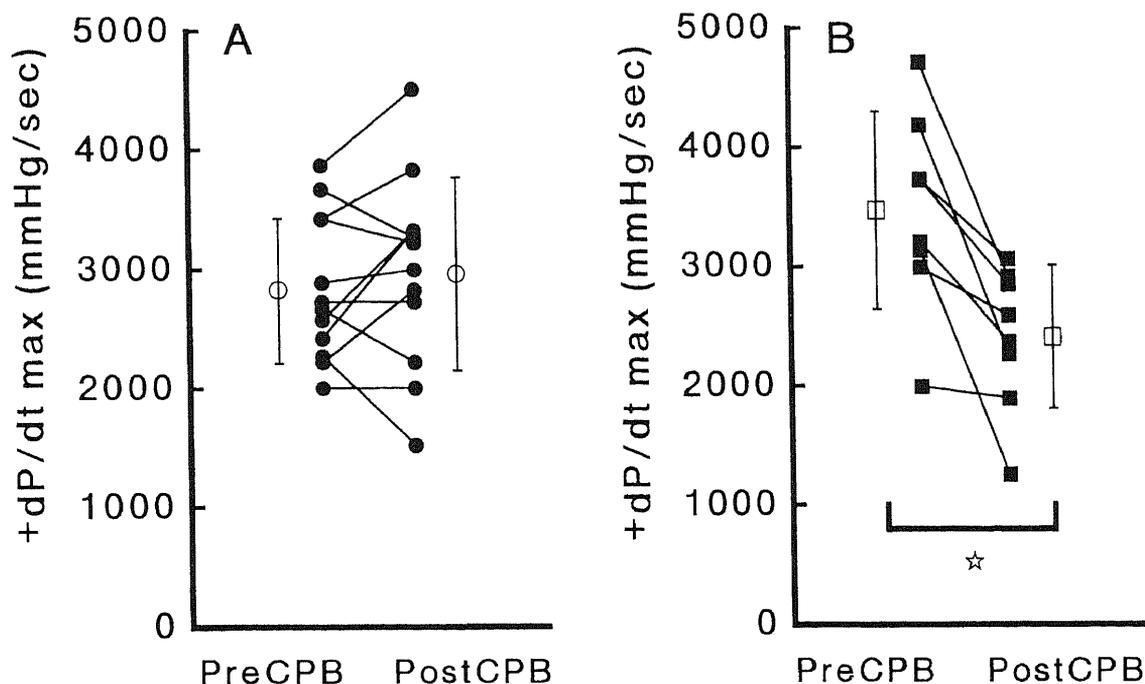


Fig. 17. Changes in +dP/dt max. A. Changes in individual data and the mean value in the CWBC group. Open circle is represented as the mean±SD. B. Changes in individual data and the mean value in the CCC group. Open square is represented as the mean±SD. ☆, P<0.05 versus pre-CPB by Wilcoxon singled-ranks test.

向を示したが、有意差はなかった。CCC 群において、-dP/dt max は体外循環前 2735±739mmHg/sec から体外循環後 1714±662mmHg/sec と有意に減少した (P<0.05) (図19)。-dP/dt max の回復率は、それぞれ CWBC 群 92.8±17.2%、CCC 群 62.3±14.9% であり、CWBC 群は CCC 群に比し -dP/dt max の回復が有意に良好であった (P<0.01) (図20)。

Ⅶ. 投与総カリウム量と血清カリウム濃度

心筋保護液として投与された総カリウム量、大動脈遮断解除時の血清カリウム濃度は、CWBC 群でそれぞれは 63±8mEq, 6.2±1.0mEq/l であり、CCC 群で 28±10mEq 3.8±0.5mEq/l であり、CWBC 群は CCC 群に比して、血清カリウム濃度は有意に高値を示した (P<0.01)。CWBC 群のうち2例 (17%) は血清カリウム濃度が 7mEq/l 以上の高カリウム血症を示した。

考 察

近年の心臓外科手術成績の向上は手術手技の発展のみならず、全身臓器を灌流維持する体外循環法の発展と、心臓を保護する心筋保護法の発展の寄与するところが大きい。心筋保護の基本的条件として心筋代謝とエネルギーの維持、心筋組織傷害の回避、虚血終了後の電氣的、機械的機能の速やかな回復が挙げられ¹⁵⁾、これらを満足する方法がこれまで模索されてきた。

1955年 Melrose ら¹⁶⁾により、大動脈を遮断し2.5%クエン酸カリウムを加えた血液を大動脈基部から注入し心停止を得る心拍停止法が導入され、この方法は一時期世界の多くの施設で利用された。1960年 Helmsworth ら¹⁷⁾が、実験的にクエン酸カリウムの使用により心筋障害が発生することを報告し、この心停止法は廃れていった。その後、持続冠灌流法による心筋保護が用いられたが、心臓の拍動や冠静脈血が手術を困難なものとし、普及しなかった。そこで、静止視野を得るため電氣的心室

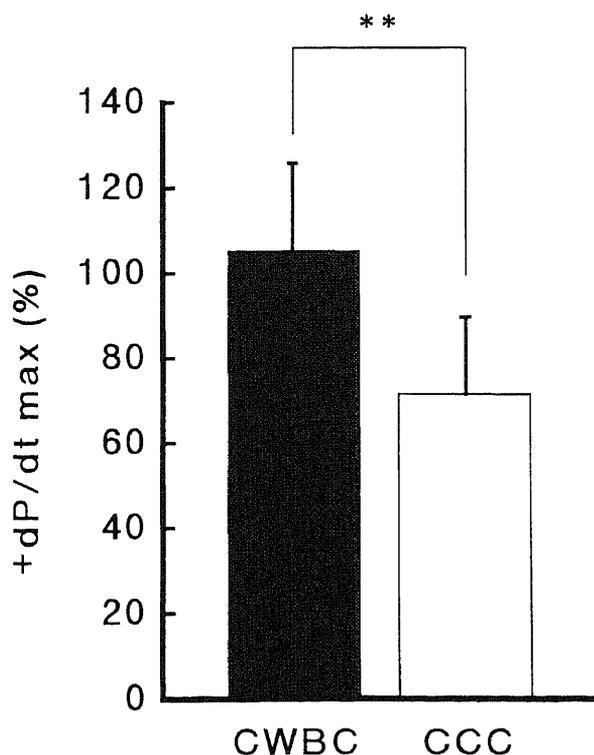


Fig. 18. +dP/dt max after CPB. Each data is shown as the mean±SD of percentage from the pre-CPB value (the control). Shaded column, the CWBC group; White column, the CCC group. **, P<0.01 between the two groups by Mann-Whitney U test.

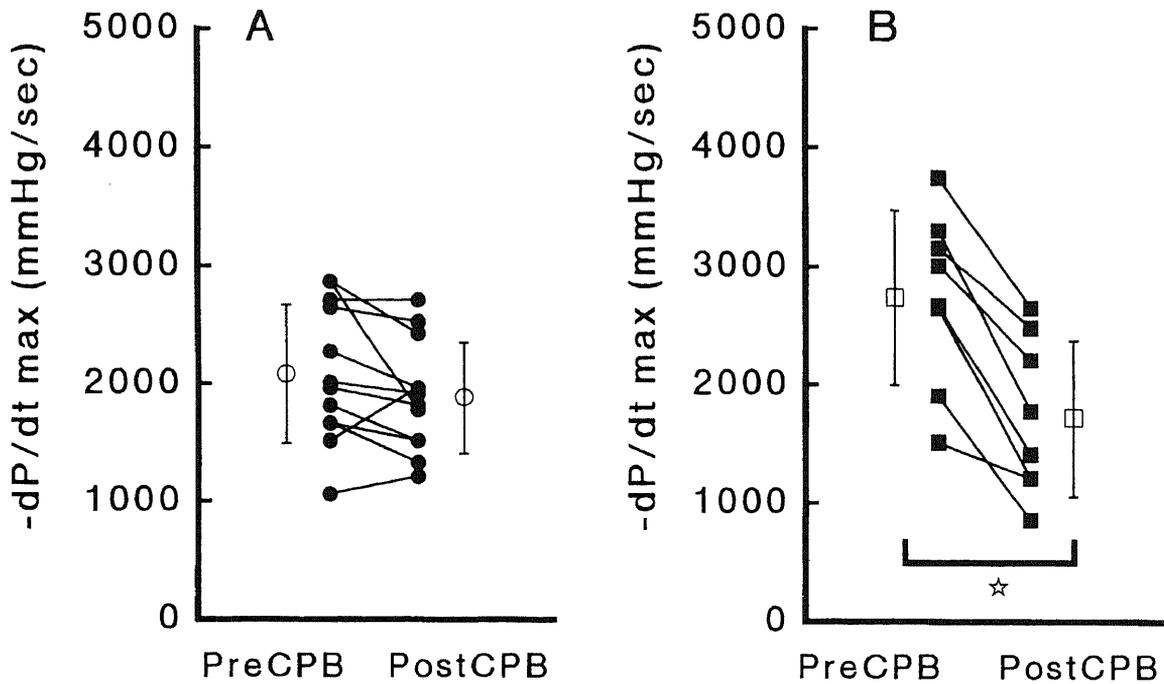


Fig. 19. Changes in $-dP/dt \text{ max}$. A. Changes in individual data and the mean value in the CWBC group. Open circle is represented as the mean \pm SD. B. Changes in individual data and the mean value in the CCC group. Open square is represented as the mean \pm SD. ☆, $P < 0.05$ versus pre-CPB by Wilcoxon singled-rankes test.

細動による心停止法が行われた。しかし、Buckberg ら¹⁸が心室細動下では心内膜下に虚血が発生することを指摘し、心室細動法の使用は減少した。また無血静止視野を得るために、間歇的な大動脈遮断方法も実施されるようになった。しかし、これら多くの心筋保護法は時間的制約を受けるため、臨床的に広く普及しなかった。1973年 Griep ら¹⁹は、心臓の無血静止視野を得るために大動脈を遮断し、冷却生理食塩水を心臓内に満たし心臓を保護する心臓局所冷却法を用い、良好な手術成績を発表した。同じく1973年 Gay ら²⁰は、実験的に 100ml の高カリウム (25mEq/l) 心停止剤を使用し、60分間の常温大動脈遮断で良好な成績を報告した。彼等は初期の Melrose による心停止法の心筋障害の原因は高浸透圧 (500mOsm/l 以上) によるものと考えた。1977年 Hearse ら²¹は、ラット摘出心標本を検討した結果、リンゲル液に塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩酸プロカインを加えた St. Thomas Hospital 液を提唱し、これが Braimbridge ら³により臨床手術に応用され好成績を挙げた。以後、心筋冷却とカリウムによる心停止を組み合わせた冷却晶質液心筋保護法 (CCC) が心筋保護の主流となっていった。

一方、エネルギー需要・供給バランスの観点から冷却血液にカリウムを加えた冷却血性心筋保護液の間歇的投与が1978年 Follette ら⁴により報告された。さらに血液による好気性代謝の維持の重要性から、持続的に冷却血性心筋保護液を冠灌流する、持続冷却血性心筋保護法が行われた²²。急性期梗塞心筋では酸素消費量が多く、酸素を補い高エネルギー磷酸化合物の保存を図りながら心停止を導入することが心機能の温存によいという考えから、高カリウム血性心筋保護液による常温心停止導入 (warm induction) が提唱された²³。また虚血により低下した心筋内 pH の改善、代謝老廃物の処理、高エネルギー磷酸化合

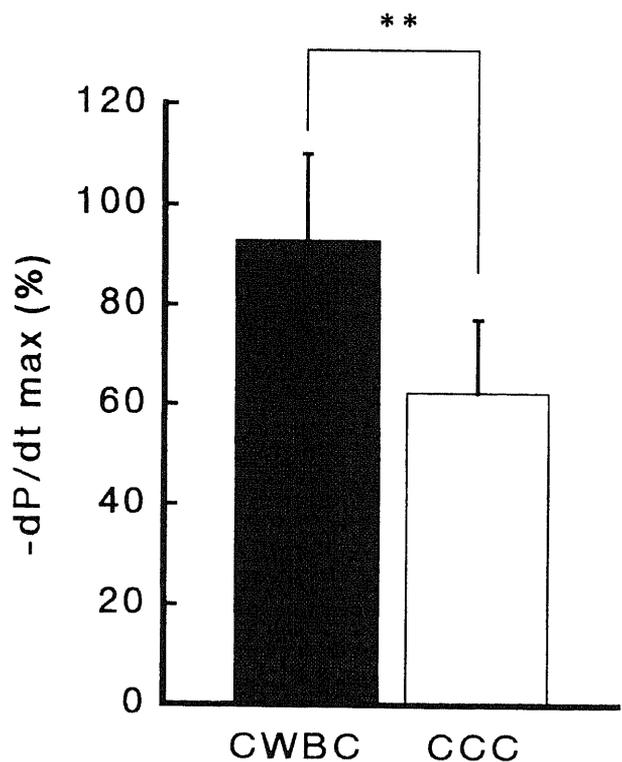


Fig. 20. $-dP/dt \text{ max}$ after CPB. Each data is shown as the mean \pm SD of percentage from the pre-CPB value (the control). Shaded column, the CWBC group; White column, the CCC group. **, $P < 0.01$ between the two groups by Mann-Whitney U test.

物の生成、心筋温の回復による心筋代謝の改善を図るため、大動脈遮断解除直前に常温高カリウム血性心筋保護液を低圧で冠灌流する終末常温血性心筋保護法が提唱され⁹⁾、1986年 Toronto 大学からその良好な臨床成績が報告された⁹⁾。

好気性代謝の維持を図ろうとする血性心筋保護液でも、低温環境下ではヘモグロビンの酸素解離曲線の左方移動があり、心筋組織への酸素の移行は不良である。また低温環境下では解糖系などエネルギー産生経路も同時に抑制されて、補給された酸素の利用も不良である。また心筋の酸素需要量は完全に心停止することによって拍動心の10%まで減少し、低温にしてもさらに5%減少するだけで、心筋酸素需要量を減少させる因子は低温にすることよりも心臓の電気的機械的活動を停止する因子のほうが大きい⁷⁸⁾。電気的機械的心停止が完全になされ、血液で冠灌流し虚血が存在しないならば、心筋を低温にする理由はなく、かえって低温による心筋障害^{24)~26)}が懸念されることから血性心筋保護液の常温投与が考えられ、Lichtenstein ら⁹⁾はCWBCを提唱した。さらに、本法を用いた冠動脈バイパス術で優れた成績を報告している。この常温血液冠灌流法の概念は新しいものではないが、心室細動や心拍動下で行われていたため、これまで一般化しなかった。一方、心停止によって心筋エネルギー需要を最小限にとどめ、常温血液を持続灌流することによりエネルギー産生能を保持しようとするCWBCは、心筋虚血が生じず、理想的な心筋保護法である。しかし、常温環境下での心停止状態の維持には大量のカリウム投与が必要であり、カリウムによる心機能抑制が危惧される¹¹⁾。本研究では、臨床の心臓手術と近い条件でイヌの体外循環モデルを用い、CWBCによる心筋保護を行い、心筋代謝と心機能の面から従来のCCCと比較検討した。

本研究で心筋保護の比較の対照とした晶質性心筋保護液は現在臨床使用されているもので、高カリウムによる急速拡張期心停止、低ナトリウム高浸透圧による組織浮腫の防止、弱アルカリによるアンダーシスの軽減を目的とした、ナトリウム(47mEq/l)カルシウム(3.6mEq/l)カリウム(30mEq/l)の細胞内液型組成の心筋保護液である¹³⁾¹⁴⁾。一方、血性心筋保護液は血液が主体であるため、細胞外液型組成の心筋保護液となる。虚血後のカルシウムの細胞内流入を予防するためにどちらもそのカルシウム濃度を低くしている¹⁵⁾²⁷⁾。

心筋保護液の基質に血液が必要であろうか? 酸素運搬能の点で血液は優れているが、低温環境下で組織で利用されるのは血漿溶存酸素である。低温を併用した血性心筋保護液と酸素化晶質性心筋保護液の実験的比較において、同等な心筋保護を示している²⁸⁾。一方、酸素を利用し得ると考えられる20℃前後の心筋温度では、心筋内高エネルギー磷酸化合物の温存は、血性心筋保護液の方が晶質性心筋保護液に比して良好である²⁹⁾。また、血液には膠質浸透圧による細胞浮腫の予防効果、アンダーシスに対する緩衝作用や活性酸素の中和作用を有しており、血性心筋保護液の有用性は現在広く認められている³⁰⁾。

晶質性心筋保護液の至適投与温度について、高エネルギー磷酸化合物温存の観点から、心筋温が低いほどその保護効果が良いと考えられている。Rosenfeldt ら³¹⁾は晶質性心筋保護液の心筋保護効果は心筋温20℃以下で発揮され、かつ心筋細胞の凍結を来さない範囲で温度が低いほど大きいと報告している。本実験では晶質性心筋保護液の投与温度を4℃とし、心筋温を10℃以下とするためにアイスバックを使用した。また、冠動脈外側

副血行による心臓の加温を防止するために全身灌流温を20℃とし、大動脈基部および左房にベントを留置した。また完全な心停止を維持するために晶質性心筋保護液の投与間隔を20分間とした。一方、血性心筋保護液の投与速度は好気性エネルギー産生が十分に行えるように、心筋酸素需要量に基づいて決定した。常温心停止での心筋酸素消費量は0.6~1.8mL/min/100g(湿重量)と報告されている^{32)~34)}。本研究に用いた体重10kgから15kgのイヌの心重量は100g前後であり、また血液の酸素親和性を考慮し、酸素飽和度50%まで心筋に移行すると仮定し³⁵⁾、血性心筋保護液の酸素供給量を1分間最低3mLを目標とした。血性心筋保護液の投与速度を40mL/minとした場合、酸素供給量は 3.9 ± 0.7 mL/minであり、大動脈遮断中の心筋への酸素供給量は十分であったと考えられる。このときの心筋酸素消費量は平均 0.98 ± 0.25 mL/min/100g(湿重量)であった。常温で心停止状態にすると、心筋酸素消費量は約10分間で基礎消費量まで徐々に減少する³⁴⁾³⁶⁾。本研究でも大動脈遮断5分間の心筋酸素消費量が、それ以降に比して高かった。

本研究では心筋組織代謝の指標として、心筋内ATP、ADP、AMP含量を用いた。心筋細胞のエネルギー消費が産生を上回っている場合、ATPは減少し、ADP、AMPは増加する³⁴⁾。CWBC群での心筋内ATP含量は大動脈遮断中良好に温存されていた。また遮断中ADP、AMPの蓄積は見られなかった。摘出心を用いた実験で、Lochner ら³⁷⁾により同様な結果が報告されている。CWBCと間歇的低温血性心筋保護法との臨床比較において、CWBCを用いた群では心筋内ATP含量は高く保たれ、心筋内ADP、AMP含量の増加は見られなかったと報告され³⁸⁾、CWBC群ではエネルギーバランスが保たれていることが示唆された。CCC群では心筋内ATP含量は大動脈遮断中徐々に減少し、また心筋内ADP、AMP含量は遮断60分後まではコントロール値と同等であったが、遮断120分後で急激に増加した。冷却と心筋保護液を併用した場合、大動脈遮断中心筋内ATP含量が減少し、ADP、AMP含量が増加することは従来より報告されている^{28)39)~41)}。これは、冷却を用いた場合、大動脈遮断中にミトコンドリアで十分なエネルギー産生がなされていないことを示唆する。また再灌流後の心筋内ATP含量は、CWBC群で90%と良好に温存されていたが、CCC群では75%と低下していた。晶質性、血性心筋保護液どちらも低温で使用した場合、再灌流後に心筋内ATP含量が十分に増加しないことがある^{40)~42)}。これは虚血後、再灌流早期にミトコンドリアでの好気性高エネルギー磷酸化合物の産生効率が悪いことを示唆する。復温後もエネルギー産生が不十分であれば、心筋の活動性を低下させ心機能が悪化し、強心昇圧剤や補助循環の必要性が生じる結果となる。本研究の結果は、CWBC群では大動脈遮断中心筋のエネルギー産生が維持され、心筋は虚血状態に陥らなかったことを示した。CCC群では、心筋のエネルギー消費が産生を上回り、心筋は虚血状態に陥ったと推察された。

臨床における心筋保護効果の指標は虚血後の速やかな心機能の回復である。本研究は臨床応用を想定して、生体内での心機能測定を行った。体外循環前と同じ前負荷での大動脈収縮期圧、心拍量、左室仕事量、 $+dP/dt$ 、 $-dP/dt$ を用いた。また、自己心拍の再開率や体外循環離脱までの時間を心機能温存の指標として用いた。CWBC群では体外循環後の心機能は体外循環前値とほぼ同等であった。その中で心係数は体外循環前値の120%と増加傾向であった。Hearse ら⁴³⁾は、常温の心筋保

護液で持続灌流し電気的機械的心停止を得た心臓の心筋保護効果が、他のいかなる方法の心筋保護よりも優れていたこと、またその大動脈流量の回復率が100%を超えることをラットの摘出心の実験で報告している。体外循環前値よりも心拍出量が良好な理由として、1) 心筋保護が良いこと、2) 体外循環による内因性カテコラミンの放出の影響⁴⁴⁾⁴⁵⁾、3) 体外循環後の低い体血管抵抗が挙げられる。CWBC 群での体血管抵抗の有意な低下は平均 63mEq におよぶ大量のカリウムの血管平滑筋に及ぼす弛緩作用の影響¹²⁾や、常温体外循環での補体系の活性化による影響⁴⁶⁾と考えられる。CCC 群では、体外循環後心機能は抑制され、その回復率は CWBC 群に比して有意に低かった。本研究での CCC 群の心機能回復率は、摘出心の実験⁴⁷⁾⁴⁸⁾やイヌを用いた生体内での実験結果²⁸⁾³⁹⁾と同等であった。120分間の大動脈遮断後の心機能の温存には CWBC 群が CCC 群より優れており、これは常温好気性心停止が低温嫌気性心停止より優れていることを示唆している。この良好な心機能温存を反映して、CWBC 群では体外循環離脱までの時間が CCC 群に比して有意に短かった。CWBC 群では体外循環時間が短くできたため、体外循環による全身への影響を最小限に留められる可能性が示唆された。

CWBC は心筋組織代謝、心機能の面から優れた心筋保護法であることは実験的に認められたが、臨床で使用するためには幾つかの問題点がある。それは、1) 多量のカリウム投与の結果、大動脈遮断直後の血清カリウム濃度が高いこと⁴⁹⁾、2) 血液を持続冠灌流を行うため無血視野が得にくいこと、3) 順行性投与は大動脈弁からの逆流が起こりやすく心臓を脱転する手術には向かないことである。特に血清カリウム濃度が 7mEq/l 以上になった 2例は、徐脈を認め、心筋は弛緩した状態で心拍動は緩慢であり、体外循環離脱までの時間がそれぞれ60分、90分と CWBC 群の中でも、補助循環時間が長かった。心筋が高カリウムに暴露すると心拍動が緩慢になるので⁵⁰⁾、利尿剤の使用やグルコース-インシュリン療法など的高カリウム血症に対する治療を施すことが肝心と思われる。そして心臓を操作しても心筋保護液の均一な分布を得やすい冠静脈洞からの逆行性投与を行うことにより臨床の場での使用に耐えられるものと思われる⁵¹⁾⁵²⁾。

今後、これらの問題点を解決することにより CWBC は、安全に臨床応用が可能と思われる。

結 論

CWBC と CCC の心筋保護効果について心筋代謝および心機能回復の面で行った。

1. 120分の大動脈遮断中の心筋内 ATP 含量は CWBC 群では大動脈遮断時と同レベルに保たれたが、CCC 群では大動脈遮断時間の経過につれ減少した。大動脈遮断中の心筋内 ADP、AMP 含量は、CWBC 群では大動脈遮断時と同レベルに推移したが、CCC 群では大動脈遮断時と比べ大動脈遮断解除時にはそれぞれ約1.5倍、約3倍に増加した。CWBC 群では大動脈遮断中も良好な好気性代謝が営まれていたが、CCC 群ではエネルギー消費が産生を上回っていた。

2. 心機能に関する体外循環前後の比較では、CWBC 群で体外循環後体血管抵抗が有意に低くなり、心拍出量は増加した。CCC 群で、体外循環後の心拍出量、左室仕事量、+dP/dt、-dP/dt は有意に低値となった。体外循環前と比較した体外循

環後の心拍出量、左室仕事量、+dP/dt、-dP/dt の回復率は、CWBC 群が CCC 群に比して有意に良好であった。体外循環離脱までの時間は、CWBC 群が CCC 群に比して有意に短かった。

3. 120分間の大動脈遮断中に投与された総カリウム量、大動脈遮断解除時の血清カリウム濃度は、CWBC 群でそれぞれ 63mEq、6.2mEq/l、CCC 群で 28mEq、3.8mEq/l であり、血清カリウムは CWBC 群で、CCC 群に比して有意に高値であった。

4. CWBC は良好な心筋保護を示し、その原理である常温好気性心停止の有効性が示された。CWBC は臨床応用に値すると思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました渡辺洋宇教授に深甚なる謝意を捧げます。また直接ご指導を賜りました川筋道雄助教授、統計学的処理について御懇篤な御指導を賜りました金沢大学衛生学教室橋本和夫教授に深く感謝いたします。心筋保護液の作成に御協力をいただきました無菌製剤部打和壽子主任に深く感謝いたします。最後に本研究の遂行に御協力を頂きました金沢大学第一外科学教室員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Kirklin, J. W., Conti, V. R. & Blackstone, E. H.: Prevention of myocardial damage during cardiac operations. *N. Engl. J. Med.*, 301, 135-141 (1979).
- 2) Engelman, R. M., Auvil, J., O'Donoghue, M. J. & Levitsky, S.: The significance of multidose cardioplegia and hypothermia in myocardial preservation during ischemic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75, 555-563 (1978).
- 3) Braimbridge, M. V., Chayen, J., Bitensky, L., Hearse, D. J., Jynge, P. & Cankovic-Darracott, S.: Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 74, 900-906 (1977).
- 4) Follette, D. M., Mulder, D. G., Maloney, J. V. & Buckberg, G. D.: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76, 604-619 (1978).
- 5) Follette, D. M., Steed, D. L., Foglia, R., Fey, K. H. & Buckberg, G. D.: Reduction of postischemic myocardial damage by maintaining arrest during initial reperfusion. *Surg. Forum*, 28, 281-283 (1977).
- 6) Teoh, K. H., Christakis, G. T., Weisel, R. D., Fremes, S. E., Mickle, D. A. G., Romaschin, A. D., Harding, R. S., Ivanov, J., Madonik, M. M., Ross, I. M., McLaughlin, P. R. & Baird, R. J.: Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 91, 888-895 (1986).
- 7) Bernhard, W., Schwarz, H. F. & Mallick, N.: Elective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals. *Ann. Surg.*, 153, 43-51 (1961).
- 8) Buckberg, G. D., Brazier, J. R., Nelson, R. L., Goldstein, S. M., McConnell, D. H. & Cooper, N.: Studies of the effect of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73, 87-94 (1977).

- 9) Lichtenstein, S. V., Ashe, K. A., Dalati, H. E., Cusimano, R. J., Panos, A. & Slutsky, A. S.: Warm heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **101**, 269-274 (1991).
- 10) Vaughn, C. C., Opie, J. C., Florendo, F. T., Lowell, P. A. & Austin, J.: Warm blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, **55**, 1227-1232 (1993).
- 11) Loh, C. K., Peirce II, E. C. & McElhinney, A. J.: A possible cause of low cardiac output syndrome following high-potassium cardioplegia arrest. *Surg. Forum*, **37**, 227-229 (1986).
- 12) Haddy, F. J.: Potassium effects on contraction in arterial smooth muscle mediated by Na^+ , K^+ -ATPase. *Fed. Proc.*, **42**, 239-245 (1983).
- 13) 羽柴 厚: 大動脈遮断下心筋保護法の研究. [I] 実験的研究. *日外会誌*, **80**, 451-465 (1979).
- 14) 羽柴 厚: 大動脈遮断下心筋保護法の研究. [I] 臨床的研究. *日外会誌*, **80**, 557-571 (1979).
- 15) Kirklin, J. W.: Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *In* J. W. Kirklin & B. G. Barratt-Boyes (eds.), *Cardiac Surgery*, 2nd ed., p129-165, Churchill Livingstone, New York, 1993.
- 16) Melrose, D. G., Dreyer, B., Bental, H. H. & Baker, J. B. E.: Elective cardiac arrest. *Lancet*, **2**, 21-22 (1955).
- 17) Helmsworth, J. A., Kaplan, S., Clark, L. C., McAdams, A. J., Matthews, E. C. & Edwards, F. K.: Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate. *Ann. Surg.*, **149**, 200-206 (1959).
- 18) Buckberg, G. D. & Hottenrott, C. E.: Ventricular fibrillation. Its effect on myocardial flow, distribution, and performance. *Ann. Thorac. Surg.*, **20**, 76-85 (1975).
- 19) Griep, R. B., Stinson, E. B. & Shumway, N. E.: Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **66**, 731-741 (1973).
- 20) Gay, W. A. & Ebert, P. A.: Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery*, **74**, 284-290 (1973).
- 21) Hearse, D. J., Stewart, D. A. & Braimbridge, M. V.: Cellular protection during myocardial ischemia. *Circulation*, **54**, 193-202 (1976).
- 22) 野々山明, 笠原憲二, 福中道男, 佐藤 正, 大迫 努, 藤尾 彰, 斎藤幸人, 増田 与, 香川輝正: 開心術中の心筋保護法. とくに冷却血液を用いる低流量冠灌流法による肥大大心筋保護効果ならびに CPK-MB を主とした心筋酵素測定による効果判定について. *日胸外会誌*, **27**, 322-334 (1979).
- 23) Rosenkranz, E. R., Vinten-Johansen, J., Buckberg, G. D., Okamoto, F., Edwards, H. & Bugyi, H.: Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **84**, 667-677 (1982).
- 24) Martin, D. R., Scott, D. F., Downes, G. L. & Belzer, F. O.: Primary cause of unsuccessful liver and heart preservation. Cold sensitivity of the ATPase system. *Ann. Surg.*, **175**, 111-117 (1972).
- 25) McMurchie, E. J., Raison, J. K. & Cairncross, K. D.: Temperature-induced phase changes in membranes of heart. A contrast between the thermal response of poikilotherms and homeotherms. *Comp. Biochem. Physiol.*, **44B**, 1017-1026 (1973).
- 26) Fuhrman, G. J. & Fuhrman, F. A.: Utilization of glucose by the hypothermic rat. *Am. J. Physiol.*, **205** (suppl. 1), 181-183 (1963).
- 27) Buckberg, G. D.: A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **77**, 803-815 (1979).
- 28) 志岐克尚: Blood cardioplegia vs. crystalloid cardioplegia. 長時間大動脈遮断 (180分) における比較検討. *日胸外会誌*, **34**, 78-89 (1986).
- 29) 澤 重治: 血液性心筋保護液による開心術中心筋保護の研究. *十全医会誌*, **99**, 490-503 (1990).
- 30) Fiore, A. C. & Barner, H. B.: Myocardial protection for the impaired ventricle. *In* R. M. Engleman & S. Levitsky (eds.), *A Textbook of Cardioplegia for Difficult Clinical Problems*, 1st ed., p103-114, Futura Publishing Company, Inc., New York, 1992.
- 31) Rosenfeldt, F. L. & Sabiston, D. C.: The relationship between myocardial temperature and recovery after experimental cardioplegic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **84**, 656-666 (1982).
- 32) Klocke, F. J., Kaiser, G. A., Ross, Jr. J. & Braunwald, E.: Mechanism of increase of myocardial oxygen uptake produced by catecholamines. *Am. J. Physiol.*, **209**, 913-918 (1965).
- 33) Bretschneider, H. J., Hubner, G., Knoll, D., Lohr, B., Nordbeck, H. & Spieckermann, P. G.: Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and Biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg.*, **16**, 241-260 (1975).
- 34) Nozawa, T., Yasumura, Y., Futaki, S., Tanaka, N. & Suga, H.: No significant increase in O_2 consumption of KCl-arrested dog heart with filling and dobutamine. *Am. J. Physiol.*, **255**, H807-H812 (1988).
- 35) 杉田良樹: ヘモグロビンの酸素運搬能. *病態生理*, **5**, 582-587 (1986).
- 36) Lochner, W., Arnold, G. & Muller-Ruchholtz, E. R.: Metabolism of the artificially arrested heart and of the gas-perfused heart. *Am. J. Cardiol.*, **22**, 299-311 (1968).
- 37) Opie, L. H.: *The Heart*, Grune & Stratton, Inc., London, 1984. 望月正武 (訳): 心臓代謝, 第1版, 131-148頁, HBJ 出版局, 東京, 1993.
- 38) Yau, T. M., Weisel, R. D., Mickle, D. A. G., Ivanov, J., Mohabeer, M., Tumiati, L., Carson, S. & Lichtenstein, S. V.: Optimal delivery of blood cardioplegia. *Circulation*, **84** (suppl. III), III 380-III 388 (1991).
- 39) Rosenfeldt, F. L., Hearse, D. J., Cankovic-Darracott, S. & Braimbridge, M. V.: The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic

- cardiac arrest in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **79**, 29-38 (1980).
- 40) Engelman, R. M., Rousou, J. H., Longo, F., Auvil, J. & Vertress, R. A.: The time course of myocardial high-energy phosphate degradation during potassium cardioplegic arrest. *Surgery*, **86**, 138-147 (1979).
- 41) Weisel, R. D., Mickle, D. A. G., Finkle, C. D., Tumiaty, L., Madonik, M. M. & Ivanov, J.: Delayed myocardial metabolic recovery after blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, **48**, 503-507 (1989).
- 42) Bical, O., Gerhardt, M., Paumier, D., Gaillard, D., Comas, J., Landais, P., Fischer, M., Trivin, F. & Vanetti, A.: Comparison of different types of cardioplegia and reperfusion on myocardial metabolism and free radical activity. *Circulation*, **84** (suppl. III), III 375-III 379 (1991).
- 43) Hearse, D. J., Stewart, D. A. & Chain, E. B.: Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest. *Circ. Res.*, **35**, 448-457 (1974).
- 44) Buckberg, G. D.: Myocardial protection during adult cardiac operations. In A. E. Baue, A. S. Geha, G. L. Hammond, H. Laks & K. S. Naunheim (eds.), *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 5th ed., p1417-1441, Appleton & Lange, Connecticut, 1991.
- 45) Kirklin, J. W.: Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. In J. W. Kirklin & B. G. Barratt-Boyes (eds.), *Cardiac Surgery*, 2nd ed., P61-128, Churchill Livingstone, New York, 1993.
- 46) Christakis, G. T., Koch, J. P., Deemar, K. A., Femes, S. E., Sinclair, L., Chen, E., Salerno, T. A., Goldman, B. S. & Lichtenstein, S. V.: A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, **54**, 449-459 (1992).
- 47) 迎山恭臣, 山本信一郎: St. Thomas' Hospital 液の酸素加の条件. *日胸外会誌*, **39**, 133-143 (1991).
- 48) Hearse, D. J., Stewart, D. A. & Braimbridge, M. V.: The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the rat. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **79**, 39-43 (1980).
- 49) 山本典良: Warm Blood Cardioplegia の心筋保護効果の実験的検討. *日胸外会誌*, **41**, 1154-1162 (1993).
- 50) Kofsky, E. R., Julia, P. L. & Buckberg, G. D.: Overdose reperfusion of blood cardioplegic solution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **101**, 275-283 (1991).
- 51) Gundry, S. R., Wang, N., Bannon, D., Vigesaa, R. E., Eke, C., Pain, S. & Bailey, L. L.: Retrograde continuous warm blood cardioplegia: Maintenance of myocardial homeostasis in humans. *Ann. Thorac. Surg.*, **55**, 358-363 (1993).
- 52) Engelman, R. M., Rousou, J. A., Flack III, J. E., Deaton, D. W., Liu, X. & Das, D. K.: A prospective randomized analysis of cold crystalloid, cold blood, and warm blood cardioplegia for coronary revascularization. In R. M. Engleman & S. Levitsky (eds.), *A Textbook of Cardioplegia for Difficult Clinical Problems*, 1st ed., p103-114, Futura Publishing Company, Inc., New York, 1992.

Fundamental Study on Myocardial Protection with Continuous Warm Blood Cardioplegia Susumu Fujii, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **103**, 293—309 (1994)

Key words warm blood cardioplegia, cold crystalloid cardioplegia, aerobic metabolism, myocardial protection

Abstract

Present myocardial protection using cold cardioplegia is based on the fact that myocardial hypothermia significantly reduces cardiac metabolism. From the metabolic point of view, normothermic aerobic arrest can provide an adequate energy supply to the myocardium. On the other hand, continuous warm blood cardioplegia has the effect of providing myocardial protection by utilizing this concept of normothermic aerobic arrest during the aortic clamp. This study was performed to investigate the efficacy of continuous warm blood cardioplegia (CWBC), compared with cold crystalloid cardioplegia (CCC), in regard to metabolism and cardiac function. Twenty-eight adult mongrel dogs were subjected to total cardiopulmonary bypass (CPB) and the aorta was cross-clamped for 120 minutes, after which 90-minute reperfusion was performed. The dogs were divided into two groups: the CWBC group and CCC group. The dogs in the CWBC group received antegrade continuous warm blood cardioplegic solution (37°C) at 100 ml/min during the induction of cardiac arrest, and at 40 ml/min during the period of cardioplegic arrest. The dogs in the CCC group received intermittent antegrade cold crystalloid cardioplegic solution (4°C), which maintained the temperature of the myocardium at an average of 11°C. Myocardial tissue contents for ATP as well as ADP and AMP in the heart protected with CWBC did not change during the aortic clamp. However, the ATP contents in the heart protected with CCC decreased gradually during the aortic clamp, while ADP and AMP contents increased at the end of the aortic clamp. The incidence of spontaneous beating in the heart after reperfusion was significantly higher in the CWBC group than in the CCC group (83% and 13%, respectively). Cardiac

function was evaluated by cardiac index, left ventricular stroke work index, $\pm dP/dt$. These indices were expressed as a percentage of those of the pre-CPB values used as the control. All parameters in the CWBC group were significantly superior to those in the CCC group 90 minutes after reperfusion. Hearts protected with CWBC showed cardiac indices above the control values. Systemic vascular resistance was significantly reduced in the CWBC group. From the results of the present study, energy production in the CWBC group was equal to energy consumption, while energy production in the CCC group did not match energy consumption. Normothermic aerobic arrest, which provided a continuous supply of oxygen and nutrients to the myocardium, preserved cardiac metabolism during the aortic clamp and function after reperfusion. It was concluded that, compared to CCC, CWBC was a superior method for myocardial protection.