

# Protection of Ischemic Myocardium with 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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8198">http://hdl.handle.net/2297/8198</a>

## 血液性心筋保護液による開心術中心筋保護の研究

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 岩 喬教授)

澤 重 治

(平成2年5月17日受付)

近年、心筋保護法として血液性心筋保護液 (blood cardioplegia, BCP) が注目されつつある。しかしその心筋保護効果、特にその投与温度に関しては議論が多い。本研究では BCP の至適温度は何度か、また至適温度で使用された BCP は従来の晶質性心筋保護液 (crystalloid cardioplegia, CCP) より優れた心筋保護効果を有するかの二点につき3時間のイヌ虚血実験を用いて検討した。BCP を5°Cで投与した群 (I群) は15°Cで投与した群 (II群) に比べて冠血管抵抗は1.4倍に増加した。逆に酸素運搬能は69%に減少した。虚血中の心筋代謝面ではI群において乳酸が著明な蓄積傾向を示し、虚血前 $1.25 \pm 0.12$  (mg/g 湿重量) から虚血終了時には $5.92 \pm 0.41$ と約5倍に増加し、II群の虚血終了時と比べて2.6倍に増加していた。虚血中のadenosine triphosphate (ATP) はI群では時間とともに低下し、120分以降は急激な落ち込みを示した。対照的にII群では低下はみられず、むしろ虚血前より高値を維持した。虚血中の心筋酸素消費量はI群の $25.9 \pm 5.4$  (ml/min/100g 湿重量) に対しII群は $56.9 \pm 2.8$ と2倍以上の較差があった。心機能面では虚血後の左室圧、左室収縮力の回復率においていずれもII群の方が優っており両群間に有意差を認めた。以上より BCP の有効性は15°C程度の比較的高温で投与した場合に発揮されることが示された。BCP (II群) と CCP (III群) との比較では冠血管抵抗はII群で有意に高かったが、乳酸の蓄積は両者ともほぼ同程度であり、II群における微小循環障害は認められなかった。虚血終了時におけるIII群の ATP はII群の69%に、心筋酸素消費量は30%にとどまった。心機能面では左室収縮力の回復率には統計学的有意差は認められなかったが、左室機能曲線における左房圧 20mmHg 以上での左室圧に有意差を認めた。これらの結果より BCP を15°Cで使用した場合、虚血中にも有効な好気性代謝が営まれ、優れた心筋保護効果が得られることが判明した。従来の CCP と比較しても心機能回復率がより良好な傾向にあり、3時間以上の長時間虚血では15°C BCP は CCP より有効であろうと示唆された。

---

**Key words** blood cardioplegia, crystalloid cardioplegia, 好気性代謝, 至適投与温度, 心筋保護効果

---

現在、開心術において広く用いられている心筋保護液は、低温、高カリウム液を主体とする晶質性心筋保護液 (crystalloid cardioplegia, CCP) と心筋局所冷却を併用するものである<sup>1-3)</sup>。この方法は(1)カリウムによる急速心停止とその維持により心筋エネルギーを温存し、(2)低温の維持によりエネルギー需要を抑制することを主たる目的としたもので、その優れた心筋保護

効果により臨床成績は向上した<sup>4)</sup>。しかし近年、手術件数の増加や手術適応の拡大により重症例や長時間大動脈遮断の必要な例が増加し、手術内容も高度なものとなるに伴い、より優れた心筋保護法が要求されるようになった。Buckberg, Follette ら<sup>5)</sup>が最初に提唱した血液性心筋保護液 (blood cardioplegia, BCP) はエネルギー需要供給バランスの観点から血液を使って酸

---

Abbreviations: ATP, adenosine triphosphate; BCP, blood cardioplegia; CCP, crystalloid cardioplegia; HEP, high energy phosphate; CPD, citrate phosphate dextrose; %SS, percent systolic shortening

素供給を行い、虚血中の心筋の好気性代謝を維持しようとしたものである。加えて血液の持つ緩衝能、酸素以外の質質の補給、人工心肺灌流血の過剰希釈を避けることができる等理論上の利点を持つ本法は、CCP法に代わって次第に臨床応用されるようになった<sup>9-10</sup>。しかしながらその組成、投与方法、投与温度、および許容大動脈遮断時間などについてはいまだ議論のあるところであり、特に低温においては赤血球の泥化(Sludging)による微小循環障害<sup>11</sup>やヘモグロビン酸素解離曲線の左方移動<sup>12</sup>などの諸問題を抱えており、その至適投与温度に関しては意見の一致を見ていないのが現状である。そこで本研究では①BCPの至適投与温度を決定し、②BCPはCCPに比べてより優れた心筋保護効果を持つのかを明らかにすることを目的として心筋代謝ならびに心機能の両面から動物実験による比較検討を行った。

### 対象および方法

#### I. 実験モデル作成

実験動物として体重 12Kg~17Kg (平均14±3 Kg) の雑種成犬36頭を用いた。塩酸ケタミン 20mg/kg 筋肉内投与、ペントバルビタール 15mg/kg 静脈内投与による麻酔導入後、気管内挿管し、Harvard型人工呼吸器を用いて室内空気による調節呼吸を行った。胸骨縦切開により心臓を十分露出した後、上行大動脈、上下大静脈の順にテープをかけた。股動脈より腹部大動脈内にマノメーターチューブを挿入、固定し動脈圧をモニターした。次いで左心耳より左房内に、心尖部より左室内にそれぞれチューブを挿入、固定し、左房

Table 1. Composition of blood cardioplegia

Blood from CPB circuit	800 ml
Cardioplegic solution	200 ml
KCl	10 ml
CPD	10 ml
THAM	50 ml
Glucose	7.2 g
Na	128±9 mmol/l
K	25±2 mmol/l
Ca	1.2±0.6 mmol/l
Osmotic Pressure	360 mOsm./l
pH	7.6
Hematocrit	20±2 %

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

CPB, cardio pulmonary bypass; CPD, citrate phosphate dextrose; THAM, tris hydroxy-methyl aminomethane

圧、左室圧のモニターとした。心電図、動脈圧、左房圧、および左室圧はポリグラフシステム RM-6000 (日本光電、東京) により同時、連続的に記録できるようにした。ヘパリン (300IU/kg) を静注したのち上行大動脈送血、上下大静脈脱血による完全体外循環を行った。人工心肺装置は Sarns 5000 (Sarns, 米国) を用い、人工肺には気泡型 Bio-10 (Bentley, 米国) を使用した。充填液として低分子デキストラン加乳酸リンゲル液と供血犬から採取した静脈血を用い、人工心肺血のヘマトクリット (Ht) を 20~25% に維持するようにした。送血温は虚血の前後は 37°C の常温、虚血中は 25°C の中等度低体温とした。大動脈基部に Aortic Root Cannula (Cook, 米国) および 21 gauge 針を穿刺、留置しておき前者は心筋保護液注入に、後者は心筋保護液注入時の大動脈基部圧測定に用いた。針型サーミスタ探子を心尖部から心室中隔内に向けて刺入し、心表面から深さ 1cm の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日立 736-60E (日立、東京) により測定した。またガス分析装置は Corning 178 (Corning, 米国) を使用した。

#### II. 心筋保護液の作成法および組成

BCP の組成は Buckberg の推奨する液<sup>13</sup>を参考に、カリウム 25mmol/l, pH 7.6, 浸透圧 360mOsm/l となるように酸化した人工心肺血を調整して作成した。カリウムの調整には KCl を、pH の調整には tris-hydroxymethyl-aminomethane (THAM) を、浸透圧の調整には glucose を用いた。また人工心肺血液の高カルシウム濃度 (4~5mmol/l) は心停止誘導には不利であるので、これを 1.0mmol/l 程度に低下させるため citrate phosphate dextrose (CPD) を加えた。この調整作業を簡素化するため、人工心肺血への添加液をあらかじめ作成しておき、注入に際しては BCD

Table 2. Composition of crystalloid cardioplegia.

NaCl	2.7 g
KCl	2.24 g
Mannitol	10 g
0.5%NaHCO <sub>3</sub>	45 ml
Glucose	31 g
CaCl <sub>2</sub>	0.132 g
Na	47 mmol/l
K	30 mmol/l
Ca	1.8 mmol/l
Osmotic Pressure	380 mOsm/l
pH	7.5

PLUS 回路 (Shiley, 米国) を用いて速やかに混合, 調整できるようにした. この回路は人工心肺血液と添加液を 4 : 1 の割合で自動的に混合しながら投与できるもので, 熱交換器を通すことにより投与温度を自由に設定できる (表 1). 教室で使用している CCP は, 教室羽柴の作成したものでも全手術例に用いており, その組成および性質は表 2 に示すごとくである. その特徴は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シドーシスの軽減を目的として, ナトリウム 47mmol/l, カリウム 30mmol/l, 浸透圧 380mOsm/l, pH 7.5 とした点にある<sup>10)15)</sup> (表 2).

### III. 実験方法

実験群は使用した心筋保護液, 投与温度, 心筋温の違いにより以下の 3 群に分けた. (表 3). BCP は注入用 BCD PLUS 回路に接続した熱交換器により各注入温度に設定した. CCP はリザーバーを氷水中に浸し, 4°C前後に冷却して使用した. 虚血時間は180分間とし, その間30分毎の反復投与方法 (multidose 法) を行った. 必要に応じてアイススラッシュによる心表面冷却を併用して虚血中の心筋温をできるだけ設定値に維持するようにした. 心筋保護液注入毎に冠血管抵抗, 心筋保護液の酸素運搬能, 心筋酸素消費量を各群について測定した. 冠血管抵抗 (単位 mmHg/l/min) は冠血管系における圧較差, すなわち大動脈基部での平均圧を毎分灌流量 (単位 l/min) で除して求めた. 右房に切開口を開け, 冠静脈洞からの流出液を心房外に排除したので右房圧は 0mmHg とした. 心筋保護液の酸素運搬能および心筋酸素消費量は次式により求めた.

・酸素運搬能 (単位 ml/min) = 心筋保護液の酸素含有量 × 毎分灌流量

・心筋酸素消費量 (単位 ml/min/100g 湿重量) = (動, 静脈側酸素含量較差) × 毎分灌流量 / 心筋湿重量 × 100

動, 静脈側酸素含量較差とは心筋保護液およびその冠静脈洞流出液の酸素含有量の差であり, 酸素含有量は以下の計算式により求めた.

・酸素含有量 (単位 ml/dl) =  $1.34 \times \text{Hb} \times \text{Sat} + 0.0031 \times \text{PO}_2$

Table 3. Experimental groups

Group-I	BCP 5°C,	MT < 10°C
Group-II	BCP 15°C,	15°C < MT < 20°C
Group-III	CCP 4°C,	MT < 10°C

BCP, blood cardioplegia; CCP, crystalloid cardioplegia; MT, myocardial temperature

Hb: ヘモグロビン濃度 (g/dl), Sat: 酸素飽和度 (%), PO<sub>2</sub>: 酸素分圧 (mmHg),

つづいて各群 6 頭づつについて虚血中の心筋代謝と虚血後の心機能回復率の両面からの検討を行った.

#### 1. 心筋代謝測定群 (各群 6 頭)

完全体外循環開始後, 灌流圧および灌流量が安定した時点で左室心尖部近傍より心筋を貫壁性に採取し, コントロールとした. 心筋の採取に際しては, メスを用いて約 5mm 角の全層をすばやく切りとり, 直ちに液化窒素中に浸して保存した. これを虚血 60 分, 120 分, 180 分および再灌流後 30 分の時点の計 5 回行った. 採取部位はそのつど前の採取部位から十分離れた, 障害を受けていない場所を選んで行った. 実験終了後, 凍結組織片を秤量したのち氷冷した 0.6N 過塩素酸を加えてよく混和し, 20~25°C 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アデノシン三リン酸 (adenosine triphosph-

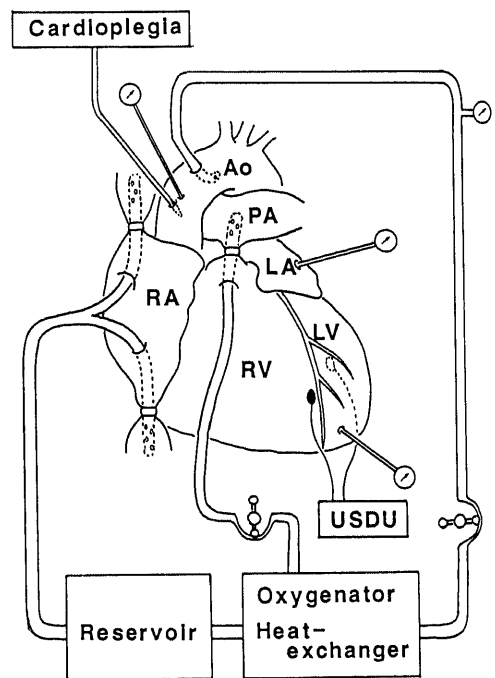


Fig. 1. Schematic diagram of experiment.

Right heart bypass was established by cannulation of superior and inferior cavae for venous return, the aortic arch for systemic arterial inflow, and the main pulmonary artery inflow. Ao: aorta, PA: pulmonary artery, RA: right atrium, LA: left atrium, RV: right ventricle, LV: left ventricle, USDU: ultra sonic dimension unit.

osphate, ATP) および乳酸の定量を行った。ATP 量の測定は紫外吸光度測定, End-point 法により, 波長 340nm における還元型 Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) の吸光度の減少を測定することにより求めた。乳酸の測定は乳酸オキシダーゼによる酵素法によりおこなった。

2. 心機能測定群 (各群 6 頭)

体外循環開始後, 右室流出路より主肺動脈内にカニューレを挿入し, 右心バイパス法を行った (図 1)。主肺動脈には逆流防止のためのテーピングを行った。左房圧を見ながら肺動脈送血量を増減させて, 平均左房圧に対する左室収縮期圧を求め, それをプロットして左室機能曲線を描いた。また左室の収縮力を定量化する試みとして超音波変位測定ユニット EG-601G (日本光電, 東京) による左室短軸長の変位率を測定した。これは一対の超音波クリスタルトランスデューサを左室前, 後壁心外膜に互いに向かい合うように縫着し, 超音波の伝播時間を計測することにより互いの距離を算出するもので, 左室収縮率 (percent systolic

shortening, %SS) として以下のごとく計算した。

$$\cdot \text{左室収縮率 (\%SS)} = (\text{EDL} - \text{ESL}) / \text{EDL} \times 100$$

EDL: 拡張末期径, ESL: 収縮末期径 (図 2)

虚血前左心機能測定の後, 大動脈を遮断し灌流温を 25°C に下げた。主肺動脈に挿入したカニューレを遮断中の肺動脈ベントとして利用した。虚血中は前述の方法で心筋保護液注入毎に冠血管抵抗, 心筋保護液の酸素運搬能, 心筋酸素摂取量を測定した。大動脈遮断解除の 15 分前から灌流血の加温を開始し, 37°C で遮断を解除して再灌流を行った。除細動の必要場合は遮断解除後直ちに電氣的除細動を行った。そのまま 30 分間空打ち心 (empty beating) としたのち再び右心バイパス法による左室機能曲線を求め, 超音波変位測定ユニットによる左室収縮率の測定を行った。虚血後左心機能は虚血前と同一の左房圧における左室圧, あるいは左室収縮率の回復率として表した。

IV. 統計学的検定法

結果はすべて平均±標準偏差 (mean±SD) で表した。2 群間の平均値の差の検定には paired t test を, また 3 群以上の有意差検定には一元配置分散分析のうち, Dunnett または Scheffe の多重比較を行い, p<0.05 を有意差ありと判定した。

成 績

1. BCD PLUS 回路の信頼性

酸素化人工心肺血液と添加液を混合して BCP を作

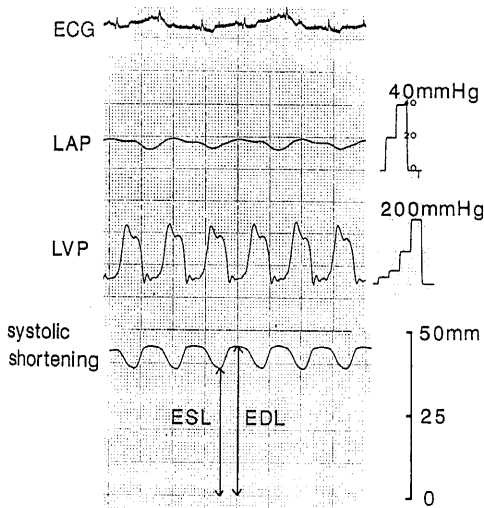


Fig. 2. Measurement of systolic shortening of left ventricular short axis. A pair of crystals was implanted on the epicardium face to face along the short axis of left ventricle. Measurement of end-diastolic length was taken at the instant of initial upstroke of left ventricular pressure, and end-systolic length was determined at the peak of left ventricular pressure. ECG: electrocardiography, LAP: left atrial pressure, LVP: left ventricular pressure, ESL: end-systolic length, EDL: end-diastolic length.

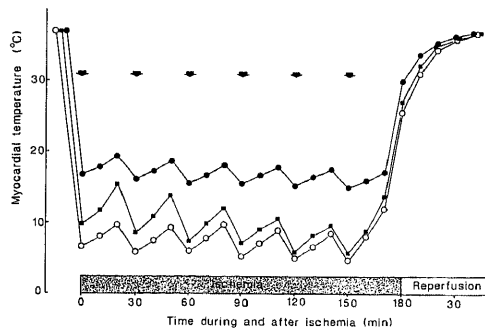


Fig. 3. Sequential changes of myocardial temperature before, during, and after ischemia. In group-II (solid circles), it was easy to keep the pre-setted myocardial temperature (15-20°C) throughout the ischemic period, but in group-I (solid squares) and group-III (open circles), keeping myocardial temperature under 10°C was so difficult that cardiac surface cooling by ice slush was essential. Arrows mean the infusion of cardioplegic solution.

成した場合その混合方法によっては電解質、特にカリウム濃度が不均一となる懸念がある<sup>16)17)</sup>。今回使用した BCD PLUS 回路の信頼性を見るためカリウム、ナトリウム、カルシウム濃度について実測値と計算値とに差があるかを調べた。その結果9検体における各電解質濃度はカリウム  $24.6 \pm 1.6 \text{ mmol/l}$ 、ナトリウム  $127.9 \pm 9.0 \text{ mmol/l}$ 、カルシウム  $1.2 \pm 1.1 \text{ mmol/l}$  であり、いずれも各組成の計算値に近い値をとっており、ばらつきが少なく、BCD PLUS 回路によってほぼ均一な組成の BCP が正確に作成されることがわかった。

## II. 虚血中心筋温

I 群、II 群、III 群の代表的一例の心筋温の推移を図3に示してある。I 群では心筋保護液の注入毎に心筋温は降下するが、注入温である  $5^\circ\text{C}$  までは到達せず  $8 \sim 9^\circ\text{C}$  前後にとどまるものが多かった。しかも注入終了直後より上昇しはじめ、次の注入直前には  $10^\circ\text{C}$  を大きく越えている場合が多く、 $10^\circ\text{C}$  以下の心筋温を維持するためにはアイススラッシュによる心表面局所冷却が必須であった。

II 群では心筋保護液注入により心筋温は注入温である  $15^\circ\text{C}$  前後に降下した。注入終了後は I 群と同様心筋温は上昇し始めるが、その上昇の仕方は緩徐で、多くはアイススラッシュによる心表面局所冷却なしに設定心筋温である  $15 \sim 20^\circ\text{C}$  を維持することができた。

III 群では心筋保護液注入により心筋温は  $4 \sim 6^\circ\text{C}$  に降

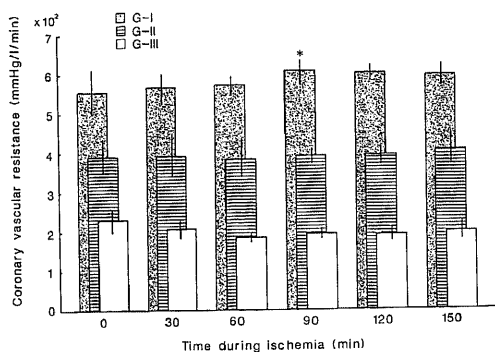


Fig. 4. Comparison of coronary vascular resistance (CVR) during ischemia. There were significant differences ( $p < 0.001$ ) among three groups. In group-II and group-III, CVR during ischemia was almost constant. But in group-I, CVR during ischemia tended to increase gradually. \*  $p < 0.01$  versus initial value by one-way analysis of variance, and Dunnett's test for multiple comparisons with a common group.

下した。その後はやはり徐々に上昇して次回注入直前の心筋温は設定温の  $10^\circ\text{C}$  を超える場合が多く、アイススラッシュによる局所冷却を全例に必要とした。

## III. 冠血管抵抗

心筋保護液の初回注入時の冠血管抵抗は I 群  $554 \pm 55 \text{ mmHg/l/min}$ 、II 群  $392 \pm 40 \text{ mmHg/l/min}$ 、III 群  $228 \pm 30 \text{ mmHg/l/min}$  で 3 群間に有意差 ( $p < 0.001$ ) を認めた。二回目以降注入時の冠血管抵抗の推移を見ると I 群では虚血時間の延長とともに次第に冠血管抵抗は増大する傾向が見られ、特に 4 回目注入時すなわち虚血 90 分以降では初回値に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) に増加していた。一方、II 群と III 群では虚血中の変化は少なくいずれの注入時も初回値とほぼ同じ一定の値を保っており、虚血中の漸増傾向は見られなかった (図 4)。

## IV. 心筋保護液の酸素運搬能

各群に使用した心筋保護液の酸素含有量ならびに毎分注入流量を乗じて算出した酸素運搬能の虚血中の推移を表 4 に示した。虚血中を通じてもっとも高値を示したのは BCP を  $15^\circ\text{C}$  で使用した II 群で、初回注入時  $183 \pm 46 \text{ ml/min}$  であった。2 回目以降は  $167 \pm 36 \text{ ml/}$

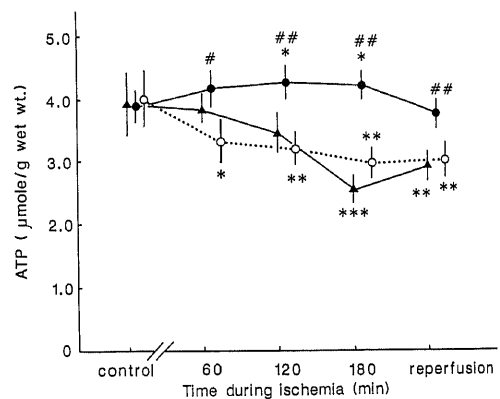


Fig. 5. Sequential changes in myocardial ATP levels. In group-I (solid triangles) and group-III (open circles), tissue ATP levels showed a steady decline beginning as early as 60 minutes following aortic cross-clamping. In marked contrast, myocardial ATP in group-II (solid circles) showed increasing change during ischemia. \*  $p < 0.05$  vs control, \*\*  $p < 0.01$  vs control, \*\*\*  $p < 0.001$  vs control by one-way analysis of variance followed by Dunnett's multiple comparison test. #  $p < 0.001$  vs group-III, ##  $p < 0.001$  vs group-I, III by one-way analysis of variance followed by Scheffe's multiple comparison test.

min, 155±30ml/min, 147±37ml/min, 153±34ml/min, 157±28ml/min と推移し, 4 回目注入時すなわち虚血90分までは酸素運搬能が徐々に低下していくことが示され, 初回と二回目以降ではいずれも有意差を認めた. 一方, より低温の5°CでBCPを使用したI群においては, 初回注入時は127±21ml/minでII群に比べて有意に(p<0.001)低い値であった. その虚血中の推移を見ると2回目以降122±14ml/min, 113±8ml/min, 109±6ml/min, 114±13ml/min, 116±8ml/minとなっており, やはりII群と同様に4回目注入時まで酸素運搬能は徐々に低下を示し, その後はほぼ一定の値をとる傾向にあったが初回と2回目以降に有意差は認められなかった. これに対しIII群では初回から6回目まで虚血中を通じてほとんど変化せず一定の値を保っていた. その値はI群, II群と比べればはるかに低値で, 10~11ml/minであった(表4).

#### V. 心筋酸素消費量

各群の心筋酸素消費量は虚血中有意な変化を示さず一定であった. II群がもっとも高値を示し, 次いでI群, III群の順であった. その平均値はI群2.59±0.54(ml/min/100g 湿重量), II群5.69±0.28(ml/min/100g 湿重量), III群1.72±0.21(ml/min/100g 湿重量)であり, 同じBCPを使用したI, II群間でも投与温度の違いにより2倍以上の較差が認められた. 統計学的にも較群間に有意差(p<0.001)を認めた(表4).

#### VI. 心筋代謝

##### 1. ATPの推移

虚血前後のATPの推移を図5に示した. 虚血中の

ATPはII群で最もよく維持されており, 虚血前3.87±0.24(μmol/g 湿重量)から虚血60分では4.18±0.28(μmol/g 湿重量), 120分では4.28±0.26(μmol/g 湿重量), 虚血終了時には4.25±0.20(μmol/g 湿重量)と虚血中ではいずれも虚血前値を上回っていた. 再灌流30分後のATPは3.75±0.24(μmol/g 湿重量)で虚血前の97%に保たれていた. III群では虚血前4.03±0.45(μmol/g 湿重量)に対し, 虚血60分では3.33±0.31(μmol/g 湿重量), 虚血120分では3.18±0.29(μmol/g 湿重量), 虚血終了時には2.96±0.25(μmol/g 湿重量)と虚血時間の延長とともに徐々にATPが枯渇してゆることが示された. 再灌流30分の時点では3.02±0.27(μmol/g 湿重量)と虚血前の75%にとどまった. I群では虚血前3.93±0.51(μmol/g 湿重量)に対し, 虚血60分では3.85±0.21(μmol/g 湿重量), 虚血120分では3.47±0.33(μmol/g 湿重量), 虚血終了時には2.57±0.20(μmol/g 湿重量)と虚血前値の65%に減少しており, 虚血120分をすぎたからの急激な落ち込みが特徴的であった. 再灌流30分時は2.94±0.23(μmol/g 湿重量)で虚血前値の75%にとどまった(図5).

##### 2. 乳酸の推移

乳酸の虚血前後の変動を図6に示した. 虚血前値はI群1.26±0.12(mg/g 湿重量), II群1.24±0.06(mg/g 湿重量), III群1.22±0.10(mg/g 湿重量)で3群間に有意差はなかった. 虚血中の乳酸は各群とも虚血時間の延長とともに増大したが, その程度はII群, III群ではほぼ同等で, 虚血60分でII群1.76±0.23

Table 4. oxygen delivery of cardioplegia and oxygen consumption of myocardium during ischemia

Cardioplegia infusion	1	2	3	4	5	6
Time of ischemia (min)	0	30	60	90	120	150
I Delivered O <sub>2</sub> (ml/min)	127±21	122±11	113±8	110±6*	114±13	116±8
Consumed O <sub>2</sub> (ml/min/100g wet wt.)	2.52±0.65	2.60±0.41	2.69±0.38	2.46±1.54	2.70±0.20	2.55±0.29
II Delivered O <sub>2</sub> (ml/min)	183±46	167±36*	155±31*	147±37**	153±34**	157±28*
Consumed O <sub>2</sub> (ml/min/100g wet wt.)	5.83±0.30	5.69±0.17	5.70±0.26	5.69±0.37	5.66±0.30	5.59±0.29
III Delivered O <sub>2</sub> (ml/min)	11±5	11±5	11±5	11±5	10±4	11±5
Consumed O <sub>2</sub> (ml/min/100g wet wt.)	1.72±0.09	1.75±0.09	1.76±0.29	1.71±0.10	1.74±0.23	1.66±0.38

All values are given as mean ± standard deviation.

\* p<0.05 versus initial value and \*\* p<0.01 versus initial value by one-way analysis of variance, and Dunnett's test for multiple comparisons with a common group.

(mg/g 湿重量), III群  $1.56 \pm 0.17$  (mg/g 湿重量), 虚血120分でII群  $2.05 \pm 0.13$  (mg/g 湿重量), III群  $2.07 \pm 0.15$  (mg/g 湿重量), 虚血終了時ではII群  $2.27 \pm 0.11$  (mg/g 湿重量), III群  $2.21 \pm 0.16$  (mg/g 湿重量)であった. これに対しI群では虚血60分には  $3.71 \pm 0.34$  (mg/g 湿重量)と虚血前値の約3倍, II群, III群の2倍以上に上昇し, 虚血120分では  $4.42 \pm 0.35$  (mg/g 湿重量), さらに虚血終了時には  $5.92 \pm 0.41$  (mg/g 湿重量)で虚血前の約5倍, 他群の約3倍に達していた. 再灌流の30分後にはII群, III群では  $1.30 \pm 0.13$  (mg/g 湿重量),  $1.24 \pm 0.10$  (mg/g 湿重量)と虚血前値にまで低下していたのに対してI群では  $4.56 \pm 0.33$  (mg/g 湿重量)と虚血前に比べ3.6倍の高値を示した(図6).

## VII. 心機能回復率

### 1. 左室収縮率(%SS)の回復率

虚血前に測定した左室短軸長の変位率はI群  $20.4 \pm 9.9\%$ , II群  $21.4 \pm 6.3\%$ , III群  $23.6 \pm 6.4\%$ であった. 虚血後再灌流30分ではI群  $17.8 \pm 10.0\%$ , II群  $22.1 \pm$

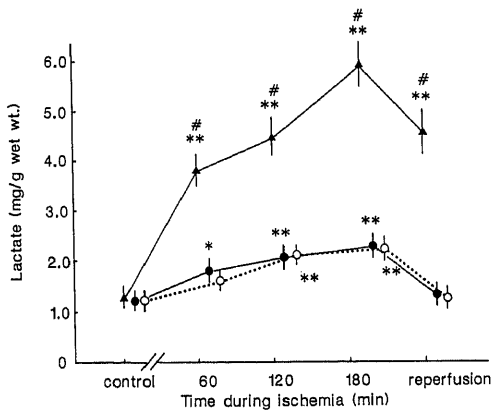


Fig. 6. Sequential changes in myocardial lactate levels. In group-II (solid circles) and group-III (open circles), tissue lactate levels showed gradual increase during ischemia and returned to control level when measured at reperfusion. In group-I (solid triangles), marked increase in tissue lactate level was recognized from the beginning of ischemia and this change did not return to control level when measured at reperfusion. \*  $p < 0.01$  vs control, and \*\*  $p < 0.001$  vs control by one-way analysis of variance followed by Dunnett's multiple comparison test. #  $p < 0.001$  vs group-II,III by one-way analysis of variance followed by Scheffe's multiple comparison test.

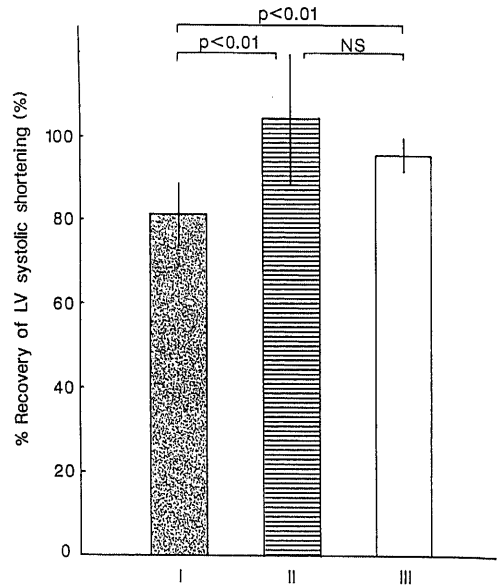


Fig. 7. Comparison of recovery ratio of left ventricular systolic shortening following 180 minutes of ischemia (30 minutes after reperfusion). The recovery ratio was expressed as percent value of pre-ischemic measurements.

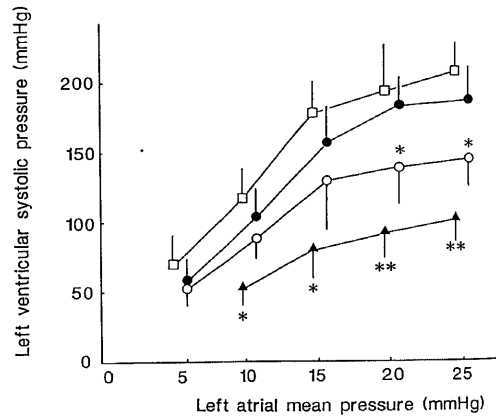


Fig. 8. Comparison of left ventricular function curves before and after 180 minutes of ischemia. In group-II (solid circles), the changes from control (open squares) was not significant. In group-III (open circles), significant deterioration in left ventricular pressure response was seen at left atrial pressure over 20mmHg. In group-I (solid triangles), left ventricular function was strongly deteriorated. \*  $p < 0.05$  vs control, and \*\*  $p < 0.01$  vs control by one-way analysis of variance followed by Scheffe's multiple comparison test.



6.8%, III群 $21.5 \pm 6.8\%$ であり, その回復率はそれぞれ $84.7 \pm 7.9\%$ ,  $104 \pm 15.5\%$ ,  $91.9 \pm 9.7\%$ でII群が最も良好な虚血後心機能を示し, III群がこれに次いだ. I群は最も不良で他の2群との間に有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた (図7).

## 2. 左室機能曲線

図8に右心バイパス法による各群の左室収縮期圧の変化を虚血前後の左室機能曲線として描いた. 虚血前のコントロールは全実験犬18頭の測定値の平均とした. それによると虚血後左室機能の回復率が最も良好であったのはII群であり, 左房圧の増加に対する収縮期圧の反応性は虚血前とほぼ同様であった. III群はII群と比較すると左房圧15mmHgまでは有意差はないものの20mmHg以上での左室圧の反応は劣っていた. I群は圧の回復, 反応いずれも最も不良であった (図8). また各群における同一左房圧 (15mmHg) での左室収縮期圧の虚血後回復率はI群 $45.1 \pm 10.8\%$ , II群 $88.7 \pm 14.2\%$ , III群 $71.5 \pm 11.7\%$ で, I群と他の2群間に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた (図9).

## 考 察

心臓外科領域における直視下開心術の発展にともない, 心筋保護法も進歩発展を遂げてきた. 心筋保護の

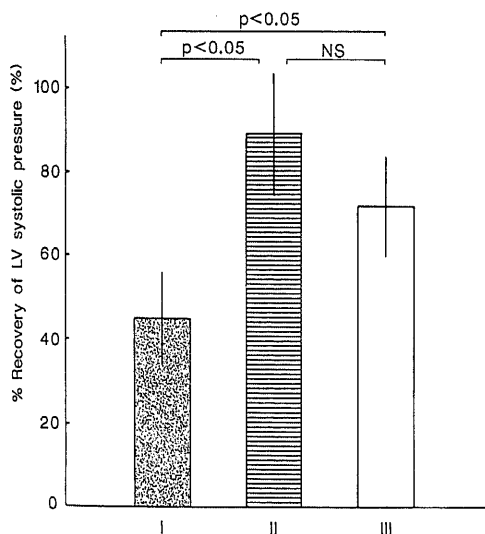


Fig. 9. Comparison of recovery ratio of left ventricular systolic pressure at the same left atrial pressure of 15mmHg following 180 minutes of ischemia (30 minutes after reperfusion). The recovery ratio was expressed as percent value of pre-ischemic measurements.

基本的条件として正常な心筋代謝とエネルギーの維持, 組織障害の回避, 虚血終了後の電氣的, 機械的機能の速やかな回復が必要である<sup>18)</sup>. 一方外科医の立場から必要とされる条件として手術操作を容易ならしめる可逆性心拍停止と心筋の弛緩が得られること, 無血視野が得られること, 十分な時間がとれることがあげられる<sup>19)</sup>. これら相矛盾する条件を同時に満たすことは容易ではなく, このため心筋保護法の歴史はそのための葛藤の歴史であった. 心筋保護法としてこれまで電氣的心室細動法<sup>19)</sup>, 単純低体温法<sup>20)</sup>, 持続冠灌流法<sup>21)</sup>, 局所心冷却法<sup>22)</sup>, 常温大動脈遮断法<sup>23)</sup>などが次々に考案, 施行されてきたが, これらはいずれも無血静止野が得られなかったり時間的制約に縛られたり, あるいは心筋保護効果そのものに問題があるなどの理由から, 現在では一部を除いて全く使用されなくなった. 代わって注目されるようになったのが体外循環黎明期に一時行われた Melrose ら<sup>24)</sup>のカリウムを用いた心停止法に基盤をおく, Bretschneider ら<sup>25)</sup>, Braimbridge ら<sup>26)</sup>の心筋保護液法 (Cardioplegia 法) である.

現在, 広く行われている心筋保護液法の心筋保護のメカニズムは以下の二点に要約される. すなわち①大動脈遮断下で拡張性心拍停止を急速に導入することにより心筋の電氣的および機械的活動によるエネルギーの消耗を防ぎ<sup>27)</sup>, ②心筋全体を均一に冷却することにより代謝を低下させるとともに迅速な心停止を助けてエネルギー需要を抑える<sup>28)</sup>, ことである. 急速拡張性心停止を得る手段として最も一般的に用いられているものはカリウムであるが, 至適濃度については議論が多い. Hearse ら<sup>29)</sup>のラットを使った実験によれば常温においてはカリウム 20mmol/l で完全な心停止となり, 30mmol/l 以上では心筋障害が認められたとして 15~20mmol/l が至適濃度であると結論している. ほかに 10~30mmol/l を至適濃度とするものが多い. 心筋温に関しては, 通常心筋保護でいう低温とは 20°C 以下を指すが, 虚血中の心筋温を可能な限り 20°C 以下に維持するために心筋保護液法と心局所冷却法を併用する場合が多い. 当教室でも心筋保護法として独自に開発作成した晶質性心筋冷却保護液 (Crystalloid Cardioplegia)<sup>14)</sup>と心局所冷却の併用法を採用し, 1977年5月以来臨床応用を続け, 満足すべき結果を得てきた. しかしながら一方で左室肥大例や長時間大動脈遮断例での不十分な心筋保護が報告され<sup>30)</sup>, 他方, 心筋は元来生理的に酸素摂取率が最も高く, 好気性代謝が行われる臓器であること, 低温下でも心筋には酸素需要がある<sup>31)</sup>ことなどを考慮した場合, より優れた心筋

保護の可能性として大動脈遮断中でも積極的に酸素を供給して好気性代謝を維持しようとする心筋保護液法が考えられる。Buckberg, Follette ら<sup>9)</sup>の提唱した blood cardioplegia (BCP) は理論的には、赤血球による酸素運搬能と緩衝作用、血漿成分の持つ基質の補給などの長所を有することから急速に普及した。しかし一方では低温下での赤血球の泥化<sup>11)</sup>、変形能の低下、ヘモグロビン酸素解離曲線の左方移動<sup>12)</sup>といった問題点が指摘され、血球成分がむしろ阻害因子となる可能性の報告<sup>30)</sup>もあり、その評価は分かれている。そこで本研究では BCP は低温使用とより高温域での使用でいずれの保護効果が優るか、従来の CCP と比べても優れた効果を有するか否かを検討した。虚血時間を3時間と設定した理由は、今回使用した CCP については羽柴<sup>14)</sup>による心筋微細構造の面からの検討で180分間の虚血に対して安全性が立証されており BCP との効果の比較に都合がよいこと、臨床的にもほとんどの心内操作は大動脈遮断3時間以内で終了可能であることなどによる。

BCP と CCP の比較検討をする場合、ともに最も効果を発揮できる条件下で比較する必要があるが、その際考慮に入れなければならないことは第一に両者の組成の違いである。BCP は人工心肺血液をベースにして添加液を加えて作製するためその組成は細胞外液型となる<sup>30)</sup>。一方本研究で使用した CCP は低ナトリウム (47mmol/l)、低カルシウム (1.2mmol/l) の、いわば細胞内液型<sup>30)</sup>であるため、この組成の違いが両者の心筋保護効果に影響を与える可能性があらう。しかし実際には BCP では CPD を添加してカルシウム濃度を 1.0mmol/l 程度に減少させ、その他 pH、浸透圧なども CCP と等しくなるように作成してあるため、両者の組成のうち異なるものはナトリウムだけである。また心停止誘導を確実にするためカリウム濃度は両者とも高めに設定した。第二に両者の指摘投与温度の違いである。心筋保護における低温の効果について Rosenfeldt<sup>30)</sup>は CCP の心筋保護効果は心筋温20°C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の実験結果を報告した。同様の報告は他にも見られ<sup>30)</sup>、CCP に関する限り心筋温を低下させるために十分に冷却して使用した方がより良い心筋保護効果を引き出すことができるとする考えは広く受け入れられている。実際、臨床面においてもこのような低温での使用により好結果が得られている<sup>37)</sup>。このため本研究では CCP の心筋保護効果を最大限に引き出すため、投与温度 4°C、虚血中心筋温10°C以下の条件を用いた。これは現在当教室で臨床に用

いている条件とほぼ等しいものである。一方 BCP の温度とその心筋保護効果については前述のごとく意見が分かれており、その争点を要約すると以下ようになる。より高温使用を主張するグループ<sup>38)39)</sup>は血液の低温化にともなうヘモグロビン酸素解離曲線の著明な左方移動によりヘモグロビンから放出される酸素は著減し、虚血心筋の酸素需要を充足し得ないとし、さらに赤血球の泥化が冠微小循環を障害して悪影響を及ぼすとし、15°C~22°Cでの投与を推奨している。一方低温使用のグループ<sup>7)40)41)</sup>は低温での投与は心筋温をより低下せしめ、その酸素需要を減少させる側面をもつことに重点をおき、実際には相対的な酸素供給不足という問題は生じていないとして10°C以下の投与温度を主張している。このため本研究では BCP の使用条件として投与温 5°C、心筋温10°C以下と投与温15°C、心筋温15~20°Cという二つの条件を設定し、両者の心筋保護効果を比較検討しようとした。

ところで心筋保護液の温度変化に伴って生ずる問題点の一つに酸素運搬能の変化がある。心筋保護液の酸素運搬能を考える場合、各保護液の酸素含有量の測定と同時に毎分冠灌流量の測定が重要である。酸素含有量とは BCP ではヘモグロビン結合酸素と血漿への溶存酸素の和であり、CCP の場合は溶存酸素のみとなる。一般に低温ほど溶存酸素量が増す<sup>42)</sup>ため、CCP では酸素運搬能の点からもより低温で使用したほうが有利といえる。しかし BCP ではヘモグロビン量が等しい場合、低温であるほど溶存酸素は増し酸素含有量は増加する反面、粘稠度が増加するため毎分冠灌流量は低下し、心筋に到達しうる酸素はむしろ減少する可能性がある。このため酸素含有量と毎分冠灌流量を乗じたものを心筋保護液の酸素運搬能として心筋保護効果との関連を調べた。

さて、本研究では心筋保護効果判定を心筋組織代謝と心機能の両面から行ったが、その指標として心筋代謝面では組織内乳酸、ATP および心筋酸素消費量を用いた。乳酸は比較的測定し易く、組織障害の指標として広く使用されている<sup>43)</sup>。正常の好气的条件下ではミトコンドリアの酸化的リン酸化能により乳酸は消費されてピルビン酸に変化する。しかし虚血によりこの酸化的リン酸化能が阻害され、乳酸が利用できなくなると一時的に嫌気性解糖が刺激されピルビン酸がつかられる。さらに虚血が進行するとピルビン酸から乳酸への還元が進み、細胞内に乳酸が蓄積し、さらに細胞から乳酸の逸脱が起こる<sup>44)</sup>。今回の検討でも組織中乳酸濃度は虚血時間の延長とともに増大したが15°C-BCP と CCP では増加率は比較的軽度であった。この

ことは両者においては虚血中の乳酸の産生が少なかったか、蓄積された乳酸が30分毎の冠灌流によってスムーズに洗い流されていたかのいずれかを意味している。これに対し、5°C-BCPでは虚血中の乳酸の蓄積傾向は著しく、心筋は著明なアシドーシスに陥っていたと推測された。5°C-BCPにおけるこの乳酸の蓄積現象と、高かつ漸増傾向を示した冠血管抵抗とを考えると、低温血液に泥化が発生し、粘稠度が増して冠血管抵抗が増大すると共に冠灌流量が減少し、さらに冠微小循環の障害が加わって心筋代謝産物の洗い流し(wash-out)が不良となり、心筋細胞が急速に障害されていったことが推察される。このような冠血管抵抗の増大は不良な心筋保護と相関することが臨床的にも報告されており<sup>45)</sup>、いわゆる“no reflux現象”<sup>46)</sup>の原因がすでに虚血中に始まっていたことが想像される。

心筋内高エネルギーリン酸化合物(high energy phosphate, HEP)は組織障害の鋭敏な指標であり、特にATPの枯渇はいわゆる“石の心臓”(stone heart)の発生と深い関わりがある<sup>47)</sup>。ATPの心筋内含量を見るとBCPの5°Cと15°Cでは全く対照的であった。15°Cでは虚血中のATPは虚血前対照値より高値を示し、好気性代謝によるエネルギー産生が消費を上回っていたことが明らかである。しかし5°Cでは虚血時間の延長とともにATPは急速に減少し、虚血終了時には対照値の65%にまで減少した。この結果は乳酸の著明な蓄積傾向を反映したものであり、5°Cでは泥化による冠微小循環障害やヘモグロビン酸素親和性が増大し、心筋への酸素供給不足を来して虚血中の好気性代謝を営みえないこと、エネルギー保存が不十分となりATPの消費が産生を大きく上回ることを裏づけるものである。CCPにおいては虚血中のATPは漸減するものの、落ち込みは5°C-BCPほど急激ではなく虚血終了時では対照値の74%に保たれていた。この結果はCCPにおいては心筋エネルギーは比較的よく保存されるが、その酸素運搬能では虚血中の好気性代謝を営むには不十分であり、虚血中に徐々に進行するエネルギー消費を充足し得ないことによるためと考えられる。

心筋酸素消費量の測定は心筋細胞の代謝活性を評価する指標として確立された方法で、心筋内HEP量とよく相関するといわれる<sup>48)</sup>。また正常心筋における酸素消費量は活動状態と温度によりことなり、Chitwoodら<sup>39)</sup>によれば心停止状態での心筋酸素消費量は15°Cで0.33(ml/min/100g湿重量)であるという。しかし本研究でえられた値はBCP、CCPいずれもこれより高

値であり、かつ15°C-BCP以外はATPとの相関は認められなかった。その理由として考えられるのは実験条件の違いであり、Chitwoodらは大動脈遮断と調整された心筋保護液を用いず、塩化カリウムの全身投与によって心停止を得た上での実験結果である点である。いま一つは心筋内でATP生成に無関係な酸素の浪費が起こっている可能性である。酸素はミトコンドリア内にある電子伝達系のプロトン移動により消費されるが、この酸化のエネルギーがATP生成に利用されない場合がある<sup>49)</sup>。この現象は脱共役(uncoupling)と呼ばれており、心筋組織においても心停止時の心筋に多量の酸素が与えられた場合に本現象による酸素の浪費があることが報告されている<sup>49)</sup>。5°C-BCPとCCPにおいて見られた比較的高い虚血中の酸素消費量とは矛盾するATPの“落ち込み”の原因の一つとして脱共役を考慮に入れる必要がある。また15°C-BCPではたとえ脱共役が起こっていたとしてもそれを補うに十分な酸素供給があったためにATPの枯渇は起こらなかったと推測される。

実際の臨床における心筋保護を考える場合、その最終目的は虚血後の心機能の速やかかつ完全な回復である。ゆえに心筋保護の研究においては虚血後心機能の面からの検討は不可欠である。これまで実験的心機能評価法に関していろいろな実験モデルを用いた多くの報告<sup>50)-52)</sup>があるが、本研究では臨床応用を想定して生体内(in vivo)での心機能測定に限定し、その指標として全身的因子の影響を受けにくく客観的評価のしやすい%SS(左室短軸長の変位率)を用いた。この結果はおおむね心筋内乳酸値の推移と平行しており、5°C-BCPでは心筋代謝、心機能いずれからみても心筋保護効果は不十分であった。一方CCPについては心筋酸素消費量や心筋内ATPの推移から予想される結果よりも良好な心機能回復が認められた。この理由としては内因性カテコラミン等により、心筋内ATP量の差が心機能の差として反映されなかったと考えられる。ただ15°C-BCPとCCPを比較した場合、虚血中の好気性代謝とそれによるエネルギー保存の差は歴然としており、虚血時間がさらに延長された場合は虚血中の好気性代謝が心機能回復率の差となって反映される可能性がある。

## 結 論

BCPとCCPの心筋保護効果について実験的検討を行った。BCP低温(5°C)投与群をI群、高温(15°C)投与群をII群、CCP(4°C)をIII群として三者の保護効果を心筋代謝ならびに心機能回復率の両面から比較検

討した。

1. 心筋代謝からの検討: 心筋内乳酸値はII群, III群では虚血中の増加は緩徐であったが, I群では虚血時間の延長にともなう蓄積傾向が著しく, 冠微小循環障害の存在が示唆された。心筋内 ATP はI群, III群では虚血時間の経過とともに低下し, エネルギーの枯渇を反映し, I群はより急激な落ち込みを示した。虚血終了時の ATP 保存率はIII群が73%, I群が65%であった。II群では虚血前に比べ虚血中はむしろ増加傾向を示し, 虚血中の良好な好気性代謝を示した。

2. 心機能回復率からの検討: 虚血前と比較した虚血後 %SS の回復率はII群が最も良好であった。次いでIII群が良好な回復率を示した。II群, III群間に有意差はなかった。I群は他の両者に比べて有意に不良であった。一方左室機能曲線よりみた回復率では左房圧の増加に対する左室収縮期圧の反応はII群がIII群より良好な傾向にあり, 左房圧 20mmHg 以上では有意差を認めた。I群は他のII群より有意に劣っていた。

以上の結果より①BCP は5°Cの低温では冠微小循環の障害を生じて心筋保護効果が不良となること, ②そのため BCP の心筋保護効果を引き出すためには15°C程度の比較的高温で投与する必要があること, ③その場合3時間の虚血に対して従来の CCP を上回る心機能回復率を示すこと, が明かとなり, 大動脈遮断中の好気性代謝維持の有効性が示された。

## 謝 辞

稿をおえるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました恩師岩橋教授に深く感謝の意を表します。また本研究の遂行にご協力をいただ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。

本論文の要旨は, 第89回日本外科学会総会(1989年, 東京)において発表した。

## 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) **Goldstein, S. M., Nelson, R. L., McConnell, D. H. & Buckberg, G. D.:** Effect of conventional hypothermic ischemic arrest and pharmacological arrest on myocardial supply/demand balance during aortic cross-clamping. *Ann. Thorac. Surg.*, **23**, 520-528 (1977).
- 3) **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).
- 4) **Chambers, D. J., Darracott-Cankovic, S. & Braimbridge, M. V.:** Clinical and quantitative birefringence assessment of 100 patients with aortic clamping periods in excess of 120 minutes and hypothermic cardioplegic arrest. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, **31**, 266-272 (1983).
- 5) **Follette, D. M., Mulder, D. G., Maloney, J. V. & 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).
- 6) **Barner, H. B., Kaiser, G. C., Codd, J. E., Tyras, D. H., Pennington, D. G., Laks, H. & Willman, V. L.:** Clinical experience with cold blood as the vehicle for hypothermic potassium cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, **29**, 224-227 (1978).
- 7) **Shapira, N., Kirsh, M., Jochim, K. & Behrendt, D. M.:** Comparison of the effect of blood cardioplegia to crystalloid cardioplegia on myocardial contractility in man. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **80**, 647-655 (1980).
- 8) **Fremes, S. E., Christakis, G. T., Weisel, R. D., Mickle, D. A. G., Madonik, M. M., Ivanov, J., Harding, R., Seawright, S., Houle, S., McLaughlin, P. R. & Baird, R. J.:** A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **88**, 726-741 (1984).
- 9) **Daggett, W. M., Randolph, J. D., Jacobs, M., O'Keefe, D. D., Geffin, G. A., Swinski, L. A., Boggs, B. R. & Austen, W. G.:** The superiority of cold oxygenated dilute blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, **43**, 397-402 (1987).
- 10) **Mullen, J. C., Fremes, S. E., Weisel, R. D., Christakis, G. T., Ivanov, J., Madonik, M. M., Houle, S. & McLaughlin, P. R.:** Right ventricular function: A comparison between blood and crystalloid cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, **43**, 17-24 (1987).
- 11) **O'Neill, M. J., Francalancia, N., Wolf, P. D., Parr, G. V. S. & Waldhausen, J. A.:** Resistance differences between blood and crystalloid

- cardioplegic solutions with myocardial cooling. *J. Surg. Res.*, **30**, 354-360 (1981).
- 12) **Digerness, S. B., Vanini, V. & Wideman, F. E.**: In vitro comparison of oxygen availability from asanguineous and sanguineous cardioplegic media. *Circulation*, **64** (suppl. II), II80-II83 (1981).
- 13) **Buckberg, G. D.**: Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **93**, 127-139 (1987).
- 14) 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).
- 15) 羽柴 厚: 大動脈遮断下心筋保護法の研究. (II) 臨床的研究. *日外会誌*, **80**, 557-571 (1979).
- 16) 飯田善郎: 開心術における心筋保護の研究. (I) 実験的研究. *日胸外会誌*, **28**, 1137-1147 (1980).
- 17) 飯田善郎: 開心術における心筋保護の研究. (II) 臨床的研究. *日胸外会誌*, **28**, 1148-1161 (1980).
- 18) **Kirklin, J. W.**: *Cardiac Surgery*, 83-108 John Wiley & Sons Inc., New York, 1986.
- 19) **Hottenrott, C., Buckberg, G. D. & Maloney, J. V. Jr.**: Effects of ventricular fibrillation on distribution and adequacy of coronary blood flow. *Surg. Forum*, **23**, 200-202 (1972).
- 20) **Lewes, F. & Taufic, M.**: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia. Experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery*, **33**, 52-59 (1953).
- 21) **Robiczek, F., Tam, W., Daugherty, H. K. & Mullen, D. C.**: Myocardial protection during open-heart surgery. coronary perfusion versus topical cardiac hypothermia. *Ann. Thorac. Surg.*, **10**, 340-353 (1970).
- 22) **Shumway, N. E. & Lower, R. R.**: Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. *Surg. Forum*, **10**, 563-566 (1960).
- 23) **Messmer, B. J., Hallman, G. L., Liotta, D., Martin, C. & Cooley, D. A.**: Aortic valve replacement. New techniques, hydrodynamics and clinical results. *Surgery*, **68**, 1026-1037 (1970).
- 24) **Melrose, D. G., Dreyer, B., Bentall, H. H. & Baker, J. B. E.**: Elective cardiac arrest. *Lancet*, **2**, 21-22 (1955).
- 25) **Bretschneider, H. J.**: Überlebenszeit und Wieder-belebungszeit des Herzens bei Normo-und Hypothermie. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.*, **30**, 11-34 (1964).
- 26) **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).
- 27) **Engelman, R. M., Levitsky, S., O'Donoghue, M. J. & Auvil, J.**: Cardioplegia and myocardial preservation during cardiopulmonary bypass. *Circulation*, **58**, (suppl I), I107-I113 (1978).
- 28) **Buckberg, G. D.**: A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **77**, 803-815 (1979).
- 29) **Hearse, D. J., Stewart, D. A. & Braimbridge, M. V.**: Hypothermic arrest and potassium arrest, metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ. Res.*, **36**, 481-489 (1975).
- 30) **Scott, W. C., Shemin, R. J., Gaudiani, V. A. & Conkle, D. N.**: Limits of myocardial protection with potassium cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, **26**, 507-514 (1978).
- 31) **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).
- 32) 酒井 章, 前田 肇, 福田幾夫, 山内栄五郎, 筒井達夫, 岡村健二, 井島 宏, 三井利夫, 堀 原一: 持続冷却血液冠灌流の評価. *日胸外会誌*, **34**, 2113-2119 (1986).
- 33) **Barner, H. B., Laks, H., Codd, J. E., Standeven, J. W., Jellinek, M., Kaiser, G. C., Menz, L. J., Tyras, D. H., Pennington, D. G., Hahn, J. W. & Willman, V. L.**: Cold blood as the vehicle for potassium cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, **28**, 509-521 (1979).
- 34) **Bretschneider, H. J.**: Myocardial protection. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **28**, 295-302 (1980).
- 35) **Rosenfeldt, F. L.**: The relationship between myocardial temperature and recovery after experimental cardioplegic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **84**, 656-666 (1982).
- 36) **Chitwood, W. R., Sink, J. D., Hill, R. C., Wechsler, A. S. & Swabiston, D. C.**: The effect of hypothermia on myocardial oxygen consumpti-

- on and transmural coronary blood flow in the potassium-arrested heart. *Ann. Surg.*, **190**, 106-116 (1979).
- 37) **Tyers, G. F. O., Manley, N. J., Williams, G. H., Shaffer, C. W., Williams, D. R. & Kurusz, M.**: Preliminary clinical experience with isotonic hypothermic potassium induced arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **74**, 674-681 (1977).
- 38) **Magovern, G. J., Flaherty, J. T., Gott, V. L., Burkley, B. H. & Gardner, T. J.**: Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures. *Circulation*, **66**, (suppl I), I60-I67 (1982).
- 39) **Engelman, R. M., Rousou, J. H., Dobbs, W., Pels, M. A. & Longo, F.**: The superiority of blood cardioplegia in myocardial preservation. *Circulation*, **62** (suppl I), I62-I66 (1980).
- 40) **Catinella, F. P., Cunningham, J. N. & Spencer, F. C.**: Myocardial protection during prolonged aortic cross-clamping. Comparison of blood and crystalloid cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **88**, 411-423 (1984).
- 41) **Codd, J. E., Barner, H. B., Pennington, D. G., Merjavy, J. P., Kaiser, G. C., Devine, J. E. & Willman, V. L.**: Intraoperative myocardial protection. A comparison of blood and asanguineous cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, **39**, 125-133 (1985).
- 42) **Guyton, A. C.**: Transport of oxygen and carbon dioxide in the blood and body fluids. *Med. Physiol.*, 543-556 (1976).
- 43) **Levitsky, S. & Feinberg, H.**: Biochemical changes of ischemia. *Ann. Thorac. Surg.*, **20**, 21-29 (1975).
- 44) **Opie, L. H.**: Effect of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. *Circ. Res.*, **38**, (Suppl) 1, 52-74 (1976).
- 45) 齋藤 裕, 川筋道雄, 笠原善郎, 吉田政之, 羽柴厚, 大平政人, 飯田茂穂, 岩 喬: 冠血管抵抗による心筋保護の評価. *日胸外会誌*, **33**, 298-303 (1985).
- 46) **Willerson, J. T., Watson, J. T., Hutton, I., Templeton, G. H. & Fixler, D. E.**: Reduced myocardial reflow and increased coronary vascular resistance following prolonged myocardial ischemia in the dog. *Circ. Res.*, **36**, 771-781 (1975).
- 47) **Cooley, D. A., Reul, G. J. & Wukasch, D. C.**: Ischemic Contracture of the heart: "stone heart". *Am. J. Cardiol.*, **29**, 575-577 (1972).
- 48) **Chance, B. & Williams, G. R.**: The respiratory chain and oxidative phosphorylation. *Adv. Enzymol.*, **17**, 65-134 (1956).
- 49) **Challoner, D. R.**: Respiration in myocardium. *Nature*, **217**, 78-79 (1968).
- 50) **Jochim, K. E. & Behrendt, D. M.**: Evaluation of myocardial function. *Ann. Thorac. Surg.*, **20**, 30-38 (1975).
- 51) **Nelson, R. L., Goldstein, S. M., McConnell, D. H., Maloney, J. V. & Buckberg, G. D.**: Improved myocardial performance after aortic cross-clamping by combining pharmacologic arrest with topical hypothermia. *Circulation*, **54**, (suppl III), III1-III6 (1976).
- 52) **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).

**Protection of Ischemic Myocardium with Blood Cardioplegia** Shigeharu Sawa,  
Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J.  
Juzen Med. Soc., 99, 490—503 (1990)

**Key words** blood cardioplegia, crystalloid cardioplegia, aerobic metabolism,  
myocardial protection, optimal temperature

#### Abstract

Blood cardioplegia is considered to be superior in oxygenating potential, buffering potential and other physiological effects, to crystalloid cardioplegia. However the optimal temperature in blood cardioplegia has not been clearly established. To determine the optimal temperature and to compare the potential of blood and crystalloid cardioplegia, 36 dog hearts underwent 180 minutes of continuous aortic cross-clamping followed by 30 minutes of reperfusion. A combination of metabolic and functional parameters were utilized to determine the effects of each solution. Group I received cold blood cardioplegia at 5°C and the myocardial temperature was kept under 10°C. Group II received blood cardioplegia at 15°C and the myocardial temperature was kept between 15°C and 20°C. Group III received cold crystalloid cardioplegia at 4°C and the myocardial temperature was kept under 10°C. In the comparison between group I and group II, there was higher coronary vascular resistance ( $p < 0.001$ ), lower potential of oxygen transport ( $p < 0.05$ ) and lower myocardial oxygen consumption ( $p < 0.01$ ) in group I. In addition, marked accumulation of myocardial lactate, depletion of myocardial adenosine triphosphate (ATP) during aortic cross-clamping, and poorer recovery of left ventricular systolic shortening ( $p < 0.01$ ) and systolic pressure ( $p < 0.05$ ) after reperfusion were shown in group I. In the comparison between group II and group III, the coronary vascular resistance was significantly higher ( $p < 0.001$ ) in group II than in group III, but there was no significant difference in the accumulation of myocardial lactate. Myocardial oxygen consumption in group III was as only 30% as in group II and the myocardial ATP level in group III showed a gradual decline during aortic cross-clamping, resulting in a level that was under 70% of the level in group II at the end of the ischemia. The recovery ratio of the left ventricular systolic shortening, revealed no significant differences but the left ventricular systolic pressure at the time when the left atrial pressure was over 20 mmHg, was shown to be significantly higher ( $p < 0.05$ ) in group II. These results suggest that blood cardioplegia is most effective with adequate aerobic metabolism, when infused at 15°C. Blood cardioplegia at 5°C results in significantly poorer myocardial protection, presumably due to the sludging of red cells and the disturbance of coronary microcirculation. Crystalloid cardioplegia infused at 4°C is as effective in the preservation of left ventricular function during 180 minutes of aortic cross-clamping as 15°C blood cardioplegia, while 15°C blood cardioplegia may have superior protective effects under more prolonged aortic cross-clamping.