

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09271

研究課題名(和文) 拍動流体外循環と冷却血液大動脈内注入法を併用した胸部大動脈瘤の対麻痺予防

研究課題名(英文) Prevention of paraplegia during thoracic aortic surgery using pulsatile perfusion and cold blood spinoplegia

研究代表者

末田 泰二郎 (Sueda, Taijiro)

広島大学・医系科学研究科(医)・名誉教授

研究者番号：10162835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：対麻痺予防の対策として、拍動流体外循環を併用して末梢循環を維持することと、大動脈遮断時の分節大動脈内への冷却血液の投与の効果について複合的に検証するために、ビーグル犬を用いた検討を行った。ビーグル犬に特有の循環系と、予定した実験系の循環に対する影響が良好なため、当初計画した実験は順調に進めることが出来ないことが判明した。また冷却血液は、循環が維持されているときには効果がないが、破綻時には脊髄に影響を与える可能性がある可能性が示された。また循環破綻時における昇圧と循環血液量の影響は大きく、この2点を維持することが脊髄虚血の予防に有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胸部および胸腹部大動脈手術における脊髄虚血による対麻痺を診断、予防するための方法が未だ必要である。拍動流体外循環の使用や血圧、体循環の管理を行うことと、脊髄を冷却することにより術中の脊髄保護を評価しながら行うことが重要と考えている。冷却血液を分節遮断した大動脈から脊髄周辺に注入した時の運動誘発電位の変動をもって脊髄が保護されていることが示される。逆に注入しても運動誘発電位が変動しない場合は、脊髄への循環が維持されていると考えられるあるいは分節遮断した大動脈が脊髄と関係のないことが示され手術の安全性が担保されるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the combined effects of maintaining peripheral circulation with pulsatile extracorporeal circulation to prevent paraplegia and the administration of cold blood into the segmental aorta during aortic blockade, a beagle dog was used to examine the combined effects of these measures. Due to the unique circulatory system of the beagle dog and the favorable effect of the planned experimental system on circulation, it was found that the originally planned experiment could not proceed smoothly. It was also shown that cold blood may have no effect when the circulation is maintained, but may affect the spinal cord during a breakdown. In addition, the effects of elevated pressure and circulating blood volume at the time of circulatory collapse were significant, suggesting that maintaining these two points is effective in preventing spinal cord ischemia.

研究分野：脊髄虚血

キーワード：脊髄保護液 体外循環 運動誘発電位

### 1. 研究開始当初の背景

胸部大動脈手術後の脊髄障害による対麻痺は最悪の合併症である。対麻痺予防の対策として、下半身対外循環、ステロイドやフリーラジカルスカベンジャーなどの薬剤の使用、Adamkiewicz 動脈を含む肋間動脈の再建、脊髄ドレナージなどがあるが、実際には薬剤の効果は限定的であり、胸部下行、胸腹部大動脈瘤に対する対麻痺治療として継続可能なことで臨床的に実行可能なのは 1) 脊髄液ドレナージ、2) 動脈圧を高く保つ 2 つの方法しかない。組織の冷却に関しては、臓器保護の点から有効であるが、近年行われる胸部ステントグラフト術などの低体温を使用しにくい状況では使用されていないのが実際である。そこで拍動流による下半身動脈灌流を行い、下半身の動脈圧を上げて脊髄動脈の側副血行路の血流を良好にして脊髄虚血を防ぐ方法と、遮断した大動脈内の 4℃ 冷却血液を注入して、1) 遮断した大動脈内に Adamkiewicz 動脈があるか存在診断を行うこと、2) 組織温度計で脊髄温度を測り脊髄温度の低下が脊髄虚血防止に役立っているか、局所冷却の有効性を検討することとした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、1) 下半身灌流を拍動流にして脊髄血流が増加するか否かビーグル犬を用いた脊髄虚血再灌流障害モデルで組織血流計を用いて脊髄血流を測り、運動誘発電位(MEP)と同時に用いて、血流と電位の関係を検証することと、2) 遮断した大動脈内に冷却血液(4℃)を注入して脊髄温度が何度下がるか、脊髄温度を 28℃(脊髄虚血が 60 分可能)にするためには何 ml の血液注入が必要かを検証することである。本研究はすでに当施設では一部臨床応用されその効用が実証されている。今回の動物実験で理論的な裏付けを行い今後の臨床応用に繋げることを目的とする。

### 3. 研究の方法

ビーグル犬を用いた、全身麻酔、開胸手術を行う。温度計は、耳、直腸、腰椎レベルの背筋内に設置する。血圧計は、上肢、下肢に設置する。体外循環を大腿部より装着し、拍動流による体外循環を開始する。MEP は経頭蓋刺激、下肢導出による測定を行う。体外循環により、循環血液量をコントロールし、MEP の低下しない最小循環血液量とそのときの血圧をベースラインとして実験を行う。上肢側血圧を胸部下行大動脈を露出し、大動脈を分節遮断し、その分節内に冷却血液を注入することによって発生する温度変化、MEP の変化を記録する。MEP の測定は Nicolet Viking Quest system(Nicolet Biomedical, Inc., Madison, WI)を使用した。下記の検討項目を調査し、術後覚醒後に下肢運動機能を評価する。検討項目として、1) ビーグル犬下半身拍動流灌流の拍動圧をどれくらい上昇させると MEP 改善効果があるのか。2) ビーグル犬下半身拍動流灌流の拍動回数は毎分何回が最適か。3) MEP が改善する犬下半身拍動流灌流の最適条件を決定、術後の下肢運動テストにて確認。4) 何 ml の冷却血液の遮断動脈内注入で MEP が変化するか。5) MEP が変化するときの脊髄温度は何度低下しているか。6) 脊髄温度を 28℃ まで下げするのに必要な冷却血液注入量はいくらか。7) 脊髄温度を 28℃ に下げれば大動脈遮断時間が 60 分を超えも対麻痺が起こらないか、を掲げ、実験で明らかにする。これらの結果を、現在の臨床のデータと比較検討する。対象とする術式は、胸部及び胸腹部大動脈人工血管置換術とステントグラフト内挿術とする。急性実験終了後に、脊髄組織を採取し、組織学的検討を行う。HE 染色による脊髄前角の神経細胞数やアポトーシスに関する免疫染色を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) 大動脈遮断による MEP 変化

ビーグル犬での MEP 変化に関する検討を行った。熊谷らの報告(Hiroshima J Med Sci, 2005)をもとに全身麻酔下に肋間開胸モデルを作成し、遮断部位や血圧の違いによって MEP がどの程度変動するかを確認した。1) 単純遮断、2) 頸動脈遮断追加を行ったが、通常の高血圧および低血圧での MEP の変動は認めなかった。瀉血モデルを作成し、著しい低血圧状態(<40mmHg)を作成し、大動脈および頸動脈遮断を行うことにより MEP の低下を認めた。続いて体外循環モデルでの測定を行った。大動脈遮断を行い、60 分の時点でも MEP は全く低下しなかった。瀉血モデルと体外循環モデルの結果から、頸動脈遮断を追加しても、体外循環下での虚血モデルを簡易に作成することは困難であることが判明した。逆説的に、循環破綻を来したとしても、血圧の上昇あるいは循環体液量を増加させることが脊髄虚血を予防する上で効果がある可能性を示唆した。

#### (2) 冷却による MEP の変化

冷却による MEP 低下モデルの作成を試みた。4℃ に冷却した生理食塩水を投与する血管モデルを作成した。大動脈を分節遮断し、遮断された大動脈内に冷却した生理食塩水を注入した(10~20ml/分)。注入速度を上げて MEP は低下しなかった。頸部分枝遮断を併用することにより MEP は軽度低下した。冷却の MEP に対する効果は評価可能であると考えられたが、本モデルにおいて、脊髄への血流遮断が大動脈だけでは十分ではないと考えられた。また、遮断したとしても、他の循環が維持されている場合は、冷却は効果がないということであり、分節遮断した大動脈が

安全に置換できることを示唆すると考えられた。冷却の影響を示すモデルにはなりえるが、脳梗塞のリスクが上昇するなど、モデルの複雑化により因子分析が難しくなることが予測された。

#### (3)温度管理に関する付加的処置による MEP 変化

ラットモデルでの虚血作成に準じて検討を行った。単純な瀉血および返血と、背部の加熱と腹部の冷却を追加したモデルを作成した。ラットにおいては、温熱パッドおよび腹部のアイスパックによる体温管理により、背部脊柱起立筋温度は 38.5 度に保つことが再現性を持って可能であることを確認した。また、大動脈中枢側遮断による下半身麻痺モデルの作成も可能であることを確認した。ただし、温度管理が非常に難しく、モデル作成の成功率が 50%を超えないため、ビーグルモデルへの移行は困難と考えられた。

#### (4)複雑化するモデルへの対応

ビーグル犬の体循環系は、脊髄虚血を予防するための機能が非常に高いことが判明した。ラットやウサギとはまた違った循環系の存在が、体外循環使用下での大動脈遮断に対する温度変化による脊髄保護の評価を困難にすると考えられた。現時点では、ヒトと同様あるいは軽微な追加の元での手術操作で、再現性を持って脊髄虚血を作成できない動物における血液冷却の意義の評価は難しいと考えられる。

#### (5)結語

ビーグル犬での脊髄虚血の検討は、以前より行ってきた方法ではあるものの、動脈系の解剖学的問題および循環系の脊髄に対する支配の違いから、体外循環を併用するモデルとしては有用性が低いことが示唆された。モデルにおいて、MEP の変化は血圧低下及び低灌流の状態が続くことにより初めて認めることから、循環破綻を来した症例においても、昇圧および血液循環の回復に努めることは、脊髄虚血予防の点から重要であり、昇圧できなくても循環を維持するべく前負荷を投与する意義を認める結果と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyamoto S, Soh Z, Okahara S, Furui A, Takasaki T, Katayama K, Takahashi S, Tsuji T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Neural network-based modeling of the number of microbubbles generated with four circulation factors in cardiopulmonary bypass	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80810-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraoka T, Furukawa T, Mochizuki S, Okubo S, Go S, Yamada K, Takahashi S.	4. 巻 70
2. 論文標題 Non-aneurysmal ascending aorta diameter changes after aortic valve replacement in patients with stenotic bicuspid and tricuspid aortic valve	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 33,43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11748-021-01669-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu H, Katayama K, Takata Y, Inoue R, Emura S, Takasaki T, Takahashi S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Successful Aortic Remodeling Through the Candy-Plug Technique for Chronic Type B Aortic Dissection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vasc Endovascular Surg	6. 最初と最後の頁 1,5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/15385744221095921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 信也 (Takahashi Shinya) (70423382)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授  (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------