

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10230

研究課題名(和文)胸部大動脈外科における出血傾向の制御 - より安全な手術を目指して -

研究課題名(英文)Control of bleeding tendency in thoracic aortic surgery - Toward safer surgery -

研究代表者

紙谷 寛之 (Hiroyuki, Kamiya)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：30436836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は世界で初めて低侵襲心臓手術における逆行性送血時の脳血流評価をレーザースペックルフローグラフィ(LSFG)を用いて行ったものであり、LSFGが新たな脳循環評価デバイスとして有用である可能性が示された。手術中人工心肺開始後、心停止後、いずれも眼底内血流に変化を認めなかった。また、LSFGによる手術中の測定は非常に簡便かつ即時に施行することが可能であった。有用性の検討のため、今後更なる症例の蓄積、術後の脳血管合併症との相関なども調査していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：This study was the first in the world to evaluate the cerebral blood flow during retrograde blood delivery in minimally invasive cardiac surgery using laser speckle flow graph (LSFG), and LSFG is useful as a new cerebral circulation evaluation device. There was a possibility shown. No change was observed in the fundus flow inside the fundus after starting the artificial heart lung during the operation and after the cardiac arrest. Measurement during surgery by LSFG was also very simple and immediate. In order to study usefulness, it is necessary to investigate further accumulation of cases and correlation with postoperative cerebrovascular complications.

研究分野：心臓外科

キーワード：低体温循環停止 凝固因子異常 トロンボエラストメトリー 輸血

### 1. 研究開始当初の背景

胸部大動脈外科、特に弓部大動脈手術は 1975 年に当時スタンフォード大学の Griep 氏が人工心肺を用い、体温を 20 度以下に冷やしたのちに循環停止を行う超低体温循環停止法を開発し可能となった。しかし、超低体温循環停止単独では脳の虚血耐性時間は約 30 分と限られており、1980 年代後半に名古屋大学の上田が上大静脈より逆行性に酸素化された血液を脳に送る逆行性脳灌流法を、札幌医大の数井やフランスの Bachet がカニューレを弓部分枝に直接挿入して行う順行性脳灌流法を開発した。順行性送血に伴う脳塞栓症が懸念されていたが、我々は経頭蓋骨エコーを用いた評価を行い、順行性脳灌流の安全性を確認した [H.Kamiya et al. Ann Thorac Surg 2006 Feb;81(2):519-2]。順行性脳灌流法はその確実性より広く普及し、現在では標準的な脳保護法となっている。

順行性脳灌流法以前は超低体温循環停止法単独で脳保護が行われていたが、超低体温の欠点として、冷却・復温による手術時間の延長と広範な出血傾向がある。順行性脳灌流法を施行する際、脳保護の観点からは必ずしも 20 度以下の超低体温は必要なく、順行性脳灌流法の普及とともに理論的な裏付けのないまま経験則的に循環停止時の体温は引き上げられる傾向にあった。我々はヨーロッパで最大の動脈外科症例を誇るハノーバー医科大学で 25 度から 28 度の中程度低体温循環停止法の安全性の検討を行い、循環停止時間が 1 時間以内であるならば中程度低体温循環停止法は安全に施行できることを報告した [H.Kamiya et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Feb;133(2):501-9]。また、循環停止時間が 10 分以内である場合、順行性脳灌流法を用いない中程度低体温循環停止法単独でも十分な脳保護が得られることも報告した [H.Kamiya et al. Ann Thorac Surg. 2007 Mar;83(3):1055-8 他]。

ハノーバー医科大学での我々の一連の報告は多数引用され、中程度低体温循環停止法は広く普及したが、一方近年 32 度あるいは常温である 36 度での循環停止法など、過激とも思われる報告も散見されるようになった。そのような体温を高く保つ傾向に警鐘を鳴らしたのがライプツヒ大学の Etz であり、[Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Jan;45(1):27-39]、循環停止時間が 10 分を超える場合は順行性脳灌流法を併用し、また循環停止時の体温は 28 度以下とすべきと発表した。

所謂「高体温派」の論拠として、低体温により惹起される出血傾向がある。低体温時に凝固異常が生じることは確かに広く知られているが、低体温循環停止法を用いた胸部大動脈外科においては、人工心肺離脱時には体温は常温の 36 度まで復温されており、その際に生じる出血傾向が循環停止中の低体温に起因するものかどうかはいまだ明らかにさ

れていない。中程度低体温循環停止法の分野における Mile Stone Paper となった我々の検討でも、超低体温法と中程度低体温法の間で出血傾向に関する明らかな差は認められなかった [H.Kamiya et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Feb;133(2):501-9]。また、長時間にわたる人工心肺使用は出血傾向を惹起することはよく知られており、低体温循環停止法の際の出血傾向は冷却・復温のための人工心肺時間の延長によるものの可能性もある。その場合は冷却・加温を含めた人工心肺のプロトコルの最適化により適切な臓器保護を行いつつ出血傾向を最小化しようと考えている。

### 2. 研究の目的

胸部大動脈外科の手術成績は向上してきているが、手術の際の出血傾向とそれに伴う大量輸血はいまだ課題として残されている。脳や脊髄を初めとした臓器保護の観点からは低体温法が望ましいが、低体温により惹起される広範な出血傾向が問題となり、臓器保護と出血傾向制御を両立させる手術法が求められている。本研究では、適切な臓器保護を行いつつ出血傾向を最小化する低体温循環停止法のプロトコルを探究する。また、低体温循環停止法における出血傾向のカギとなる凝固因子異常を同定することにより、胸部大動脈外科における輸血戦略の最適化を模索する。本研究により手術の安全性の向上を図るとともに、将来的な再生医療を用いた凝固因子補充療法の可能性を模索する。

### 3. 研究の方法

本研究では胸部大動脈外科手術において、低体温循環停止法を用いた際の出血傾向の詳細につき通常の凝固系の採血の他にトロンボエラストメトリー (ROTEM)、血小板機能測定 (Multiplate) を用いた測定を行った。当初は動物実験を行う予定であったが、研究期間中に動物実験施設の改修に伴う長期間の使用停止があったため、臨床症例での測定を行った。

また、副次的な研究産物として、手術中の脳微小循環を最新の眼底血流計を用いて評価し、低体温循環停止中の脳灌流法についても解析を行い、逆行性脳灌流法の限界についても明らかにした。

### 4. 研究成果

(1) トロンボエラストメトリーを用いた循環停止及び非循環停止開心術における出血量の検討

【背景】人工心肺を用いた心臓手術では、周術期出血が問題となる。循環停止を伴う開心術では、低体温の影響で周術期出血量は通常の開心術より多いと報告されている。現在、術中凝固モニタリングとして凝固因子を含めた一般検査 (standard laboratory tests :

SLTs)が行われている。SLTsでは凝固因子の減少を知ることが出来るが、検査結果判明まで時間を要し、術中の迅速な止血管理の指標としては不十分である。近年、迅速診断可能な指標としてpoint of care(POC)止血凝固モニタリングの有用性が報告されている。トロンボエラストメトリー(ROTEM)は、全血を用いて凝固・線溶状態を総合的に判断できるPOCである。2016年に当科で行った開心術について、SLTs及びROTEMの測定結果と出血量の関係について検討した。【対象】2016年1月~12月に行った開心術のうち、術中にSLTs及びROTEMによるモニタリングを行った57症例(循環停止13例、非循環停止44例)。【方法】人工心肺開始後及び離脱直前(プロタミン投与後)にSLTs及びROTEMによる測定を行い、各測定項目について、術中出血量(自己血回収装置による回収血を含む)、術後12時間までの出血量、術中輸血量(赤血球液・新鮮凍結血漿・濃厚血小板)との関連を検討した。SLTs及びROTEMの各測定項目を、循環停止群(Y群)、非循環停止群(N群)に分けて比較検討した。【結果】術中出血量、輸血量、術後12時間までの出血量に相関が得られた( $p < 0.01$ )。SLTsの測定項目では、人工心肺離脱直前の血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)と術中出血量、輸血量、術後12時間までの出血量に相関がみられた( $p < 0.05$ )。ROTEMの測定項目では、術中出血量とA10(EXTEM, HEPTEM), AUC(EXTEM), CFT(INTEM, HEPTEM)に相関がみられた( $p < 0.05$ )。術後12時間までの出血量とCT(EXTEM), CFT(HEPTEM)に相関がみられた( $p < 0.05$ )。Y群とN群の比較では、術中出血量(Y群:  $5314 \pm 995$  ml, N群:  $1256 \pm 249$  ml)、術後12時間までの出血量(Y群:  $1156 \pm 182$  ml, N群:  $563 \pm 69$  ml)、術中輸血量(赤血球液; Y群:  $13.4 \pm 2.5$  単位, N群:  $4.8 \pm 0.9$  単位, 新鮮凍結血漿; Y群:  $33.6 \pm 4.2$  単位, N群:  $9.3 \pm 1.8$  単位, 濃厚血小板; Y群:  $39.2 \pm 3.7$  単位, N群:  $13.1 \pm 2.7$  単位)の全てにおいてY群が多かった( $p < 0.01$ )。MCF(EXTEM)(Y群:  $46 \pm 2.4$  mm, N群:  $53 \pm 1.4$  mm), AUC(EXTEM)(Y群:  $4672 \pm 240$ , N群:  $5290 \pm 145$ )は、Y群が低値であった( $p < 0.05$ )。【結語】循環停止を伴う開心術では、出血量、輸血量は非循環停止症例よりも有意に多かった。人工心肺離脱直前のSLTs及びROTEMの測定結果では、SLTsで出血量・輸血量との関連が示された項目はAPTT及び血小板数の2項目であったが、ROTEMでは複数の項目で出血との関連がみられた。これらの項目について詳細に検討することで、ROTEMによるPOCが開心術における出血リスクの指標として有効に活用できる可能性があると考えられた。

(2) 開心術におけるインピーダンス法を用いた血小板機能評価に関する検討

【背景】開心術における出血の原因の1つに、血小板機能の低下があげられる。血小板機能の評価する方法として、近年、全血インピーダンス血小板凝集計を用いた検討が成されている。血小板凝集能を評価することで、迅速な輸血戦略を立てることが可能であり、結果として出血量を減少させられる可能性があると考えられている。当科でも、開心術において、一般血液検査及び全血インピーダンス血小板凝集計を用いた血小板機能評価を行って検討を行った。【対象】2016年1月~12月に当科で実施した開心術のうち、出血量及び血小板凝集能、一般血液検査について解析した58症例。【方法】58症例において、人工心肺離脱直前にMultiplate全血インピーダンス血小板凝集計(Roche, Switzerland)を使用し測定したADP testのAUC値を、出血量、輸血量、一般採血検査の各項目との相関について検討した。【結果】術直前血小板数と術後血小板数、術中血小板輸血量、術中出血量、術後12時間までの出血量には、いずれも強い相関がみられた( $p < 0.001$ )。Multiplate ADP testのAUC値は、いずれの項目とも相関関係を認めなかった。また、術前アスピリン内服群(8例)とアスピリン非内服群(50例)について、ADP testのAUC値及び出血量を比較したが、AUC値に両群で有意差は無く(術前アスピリン内服群  $46.8 \pm 9.2$ , 術前アスピリン非内服群  $49.8 \pm 2.9$ )、AUC値と出血量、輸血量との相関は両群において認めなかった。【考察】当科で2016年に行った開心術58症例において、Multiplateによる検討で明らかな血小板機能低下は指摘し得なかった。術前アスピリン内服群とアスピリン非内服群に分けて行った検討ではADP testのAUC値に有意差を認めなかったが、アスピリン内服群の症例数が少なかつたため、アスピリン内服による血小板機能低下について過小評価している可能性があると考えられる。術前アスピリン内服による血小板機能低下及び出血量、輸血量に関する評価を正確に行うためには、アスピリン内服群と非内服群について同程度の症例数で再度詳細な検討が必要であると考えられる。【結語】当科で行った開心術において、全血インピーダンス血小板凝集計を用いた血小板機能評価では、血小板機能低下と出血量、輸血量との相関は見られなかった。

(3) 開心術における血液凝固第7因子製剤による止血効果の検討

【背景】ヒト血液凝固第7因子製剤は血友病に用いられる血液凝固因子製剤だが、高い止血効果から大量出血に対する有効性が報告されている。当科でも、大量出血を伴い止血に難渋した開心術において、ヒト血液凝固第7因子製剤を使用し、その効果について検討した。【対象】2016年1月~2017年7月に実

施した開心術のうち、出血量及び血液検査項目を解析した 68 症例（ヒト血液凝固第 7 因子製剤使用症例 14 例、非使用症例 54 例）【方法】ヒト血液凝固第 7 因子製剤使用症例を Y 群、非使用症例を N 群とし、出血量、輸血量、術前術後及び人工心肺離脱直前の各種血液検査項目、術後合併症、周術期死亡について検討した。【結果】術前血液検査項目では Y 群と N 群に差は無かった。手術時間（Y 群：502±46 分、N 群：305±18 分）、人工心肺時間（Y 群：269±26 分、N 群：165±13 分）は Y 群で長かった（ $p<0.01$ ）。術中の最低温（Y 群：27.4±0.8℃、N 群：32±0.4℃）は Y 群で低値であった（ $p<0.01$ ）。人工心肺離脱直前の血液検査項目に差は無かった。術中出血量は Y 群で多かった（Y 群：8960±2561 ml、N 群：1928±335 ml）（ $p<0.01$ ）。術中輸血量は、赤血球液（Y 群：27±5.0 単位、N 群：6.1±1.0 単位）・新鮮凍結血漿（Y 群：48±5.9 単位、N 群：12±1.9 単位）・濃厚血小板（Y 群：59±7.3 単位、N 群：18±2.7 単位）の全てで Y 群が多かった（ $p<0.01$ ）。術後血液検査項目はフィブリノーゲンのみ Y 群で高かった（Y 群：249±12.1 mg/dl、N 群：219±6.3 mg/dl）。術後 12 時間までの出血量に両群で差は無かった（Y 群：1057±214 ml、N 群：665±72 ml）。術後再開胸、術後脳梗塞、周術期死亡に両群で差は無かった。【考察】ヒト血液凝固第 7 因子製剤を用いた群では、手術時間、人工心肺時間は長く、最低温も低値であった。長時間の人工心肺使用及び、低体温に伴う凝固異常のため、術中出血量、輸血量が増加したと考えられる。一方で、術後 12 時間までの出血量に両群で差は無かったことから、大量出血が予測される症例において、ヒト血液凝固第 7 因子製剤の使用によって良好な出血 control が得られたと考えられる。今後、大量輸血やその他の凝固因子製剤、止血剤の効果を除いたヒト血液凝固第 7 因子製剤の止血効果について、また、投与の時期・至適量について更に検討する必要がある。【結語】大量出血を伴う開心術において、ヒト血液凝固第 7 因子製剤の使用によって良好な出血 control が可能であった。

#### (4) レーザースペックルフローグラフィーを用いた低侵襲心臓手術における逆行性大腿動脈送血時の脳血流評価

##### 背景

低侵襲心臓手術（以下 MICS）時には、人工心肺の送血路として大腿動脈が用いられることが多い。しかしながら、大腿動脈からの逆行性送血によって十分な脳血流が保たれているかを手術中に正確に評価することは困難である。Near-Infrared Spectroscopy（以下 NIRS）は頭部表面の酸素飽和度（以下 rSO<sub>2</sub>）を測定することにより間接的に手術中の脳循環評価に用いられているが、正確性に関してはいまだ明らかとはい

えない。Laser Speckle Flowgraphy（以下 LSFG）は眼科領域で広く用いられている眼底血流測定機器で、眼底血流をリアルタイムで定量的に測定し、血流量を Mean Blur Rate（以下 MBR）値として算出し比較評価することが可能である。眼底血流は脳の微小循環と強く相関するとされており、LSFG を用いて心臓手術中の眼底血流を測定することで、脳循環の評価が可能ではないかと考えた。

##### 目的

心臓手術時における新たな脳血流評価の方法として、LSFG による眼底血流評価を行いその有用性について検討した。MICS 時の逆行性送血により脳血流が十分に保たれているかを LSFG を用いて評価した。

##### 対象と方法

当院で 2016 年 2 月から 8 月までの期間に、僧房弁閉鎖不全症に対して右小切開開胸僧房弁形成術を施行した患者を対象とした。全例大腿動脈からの逆行性送血により人工心肺を確立した。術前に眼内病変、もしくは脳血管障害のある患者は除外した。麻酔導入後 LFSG - NVAI（Softcare Ltd、福岡、日本）を患者の左眼にセットし、以下の 4 点において MBR 値の測定を行った。Time 1；麻酔開始 30 分後、Time 2；人工心肺開始 10 分後、Time 3；心停止 10 分後、Time 4；人工心肺終了 30 分後。各測定時には散瞳薬を使用し、MBR 値の測定は 4 秒間行った。各ポイントにおいて人工心肺血流量、循環パラメーター、rSO<sub>2</sub> 同時に測定した。術前患者背景、手術情報、MBR 値、術後結果をまとめた。

##### 結果

対象群は 7 例、平均年齢は 68.4 歳（47 から 76 歳）、女性 6 例であった。僧房弁形成術は全例において問題なく施行された、胸骨正中切開へのコンバート症例は認めなかった。平均手術時間は 216.7 分であった。三尖弁形成術を 3 例に施行した。1 例は術中輸血を必要とした。術後脳血管障害を認めなかった。LSFG 測定に関わる有害事象（眼痛、搔痒感、視力障害）を認めなかった。LSFG 測定によって得られた各測定時における眼底血流の 2 次元血流地図を図 1 に示す。赤色が血流が多い状態を示すが、定性的に各測定時における変化を認めなかった。各測定時における MBR 値、rSO<sub>2</sub>、循環パラメータを表 1 にまとめた。平均 MBR 値は 11.2（Time 1）、11.1（Time 2）、11.3（Time 3）、13.6（Time 4）であった。Time 1 から Time 3 間にかけては各群で有意差を認めなかったが、Time 4 の MBR 値は他測定時に比較し有意に高値であった（図 2）。rSO<sub>2</sub> に関して同様の解析を行ったが、各測定時における有意差を認めなかった。

##### 結語

本研究は世界で初めて MICS における逆行性

送血時の脳血流評価を LSFG を用いて行ったものであり、LSFG が新たな脳循環評価デバイスとして有用である可能性が示された。手術中人工心肺開始後、心停止後、いずれも眼底内血流に変化を認めなかった。また、LSFG による手術中の測定は非常に簡便かつ即時に施行することが可能であった。有用性の検討のため、今後更なる症例の蓄積、術後の脳血管合併症との関連なども調査していく必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### [雑誌論文](計8件)

Kanda H, Kunisawa T, Kitahara H, Iida T, Toyama Y, Kanao-Kanda M, Mori C, Kamiya H. Cerebral Hypoxia Caused by Flow Confliction During Minimally Invasive Cardiac Surgery With Retrograde Perfusion: A Word of Caution. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Oct 6. [Epub ahead of print]

79. Kanda H, Kitahara H, Toyama Y, Kanao-Kanda M, Kunisawa T, Kamiya H. Intra-aortic Balloon Pump Does Not Impede Cerebral Microcirculation During Central Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: Evaluation With Laser Speckle Flowgraphy. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Aug;31(4):e67-e68

Kitahara H, Kanda H, Kimura F, Takeda T, Kunioka S, Kunisawa T, Kamiya H. Cerebral circulation estimated by laser speckle flowgraphy in retrograde femoral arterial perfusion during minimally invasive cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017 Jul 1;25(1):25-29.

Kamiya H, Akhyari P, Minol JP, Ites AC, Weinreich T, Sixt S, Rellecke P, Boeken U, Albert A, Lichtenberg A. Simple technique of repair for Barlow syndrome with posterior resection and chordal transfer via minimally invasive approach: primary experience in a consecutive series of 22 patients. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Jul;65(7):374-380

Kitahara H, Takeda T, Akasaka K, Kamiya H. Bow Hunter syndrome elicited by vertebral arterial occlusion after total arch replacement. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017 May 1;24(5):806-808

Kunioka S, Kitahara H, Kanda H, Takeda T, Yoshida Y, Ishikawa N, Kamiya H. Papillary muscle rupture after

myocardial infarction during left ventricular assist device support. J Artif Organs. 2017 Sep;20(3):263-265

Kimura F, Kanda H, Toyama Y, Kunisawa T, Nagaoka T, Yoshida A, Kitahara H, Kamiya H. Evaluation of cerebral circulation during retrograde perfusion by laser speckle flowgraphy. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Sep;65(9):527-531

Kanda H, Kimura F, Iida T, Kanao-Kanda M, Kunisawa T, Nagaoka T, Yoshida A, Kamiya H. Combined Use of Intra-aortic Balloon Pump and Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support With Femoral Arterial Cannulation Impairs Cerebral Microcirculation: Evaluation With Laser Speckle Flowgraphy. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Jun;31(3):1021-1024

##### [学会発表](計5件)

伊勢隼人、紙谷寛之、神田浩嗣、国沢卓之、河原好絵、高橋裕之、藤井聡 心臓外科手術における包括的凝固検査を用いた周術期モニタリング、第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、平成30年2月10日、東京都

伊勢隼人、竜川貴光、中西仙太郎、石川成津矢、紙谷寛之、開心術におけるインピーダンス法を用いた血小板機能評価に関する検討、第48回日本心臓血管外科学会学術総会、平成30年2月19日~21、三重県

北原大翔、神田浩嗣、国沢卓之、國岡信吾、吉田有里、木村文昭、石川成津矢、紙谷寛之 Laser Speckle Flowgraphyによる大腿動脈送血中の脳血流評価、第47回日本心臓血管外科学会学術総会、平成29年2月27日~3月1日、東京都

伊勢隼人、森山寛也、大平成真、小林大太、中西仙太郎、石川成津矢、紙谷寛之、当科における開心術後リコモジュリン使用例の検討、第1回北海道外科関連学会機構合同学術集会(HOPES2017)、第107回北海道外科学会、第102回日本胸部外科学会北海道地方会、第37回日本血管外科学会北海道地方会、第97回日本小児外科学会北海道地方会、平成29年9月16~17日、北海道

伊勢隼人、小林大太、中西仙太郎、石川成津矢、紙谷寛之、トロンボエラストメトリーを用いた循環停止及び非循環停止開心術における出血量の検討、第70回日本胸部外科学会定期学術集会、平成29年9月26日~29日、北海道

##### [図書](計0件)

[産業財産権]  
出願状況(計0件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

紙谷 寛之 (Kamiya Hiroyuki)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 30436836

(2) 研究分担者

木村 文昭 (Kimura Fumiaki)

旭川医科大学・医学部・客員助教

研究者番号 : 20516413