

平成 21 年 4 月 15 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591619
 研究課題名 (和文) 近赤外分光法とスパイシステムを利用した神経電気刺激心停止法の基礎的研究
 研究課題名 (英文) Fundamental study of the neuroelectrical cardioplegia using near infrared spectroscopy and SPY imaging system.
 研究代表者
 富田 重之 (TOMITA SHIGEYUKI)
 金沢大学・附属病院・助教
 研究者番号：90334771

研究成果の概要：

再現性のある電気刺激による心停止部位を同定した (右上肺静脈, 上大静脈の合流部辺縁の心外膜、左上肺静脈-左房接合部上縁)。同時刺激により確実に心停止が再現性をもち得られることが判明。有効刺激値は周波数 25Hz, 出力 10V, パルス幅 2ms であった。
 さらに本方法による心停止許容時間の研究では, 心収縮力, 心筋酸素飽和度の測定から 15 分が現段階での許容範囲と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：神経刺激心停止, 心筋酸素飽和度, スパイシステム,

1. 研究開始当初の背景

現在僧帽弁形成術では, 弁形成の出来不出来の判断は, 心停止下, 水試験で行われている。水試験では本来の左心室形態とは違うため正確な判断はできない。我々はこの問題に対し, 冠静脈洞からの持続逆行性冠灌流により心拍動下での心内手術手技の研究基礎実験を行ってきた若手研究 (B) 14-15 年 (研究代表者)。しかしこの方法では, 形成の際に無血視野が得られず, 短期的心停止が必要となる。そこで従来のカ

リウム心停止とは異なる電氣的神経刺激により, 一時的に心筋弛緩停止の状態を作り出すことができれば, もっと良い視野で確実な僧房弁形成手術が可能になると考えた。また刺激を中止し, もとの心拍を直ちに再開できれば, その場で弁形成が完全かを把握することが可能となる。

2. 研究の目的

本研究の第一目的は, 再現性がある電気刺激による心停止部位を確定することと,

その閾値を決定することである。

刺激部位と閾値が決定したならば、第二の目的は、どれくらいまでの時間、心機能の低下なく安全に心停止が得られるか、その許容範囲を知ることである。

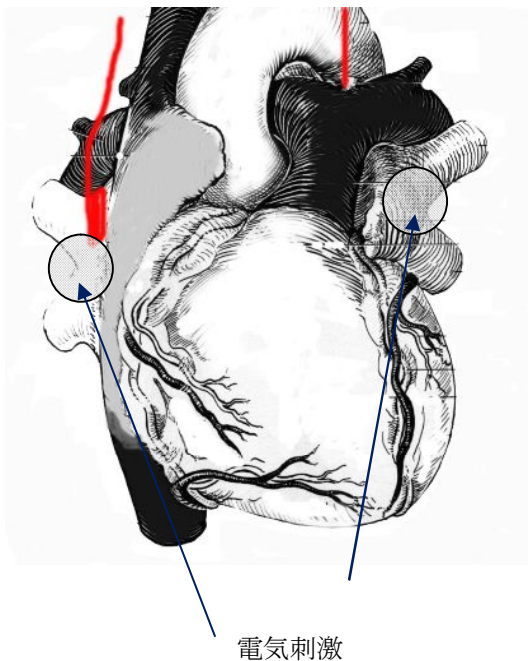
3. 研究の方法

(1)食用豚を全身麻酔下に正中切開し、文献にあるような、副交感神経心臓枝が収束するような部位にて、徐脈効果が得られるかを確認。

ついで刺激装置 (BC05) を用い、再現性がある刺激閾値を決定する。この際、電気刺激心停止時、心筋酸素飽和度を我々が開発した近赤外線分光器により測定する。

迷走神経

迷走神経



(2) 実験 1 で再現性がある刺激部位が同定できたならば、食用豚を全身麻酔の上、正中切開し、右房脱血、上行大動脈送血の人工心肺を装着。心機能評価のために、動脈圧ライン、SG カテーテルを挿入。さらに右室心筋表面に近赤外線分光モニターを装着し持続的に心筋酸素飽和度 SpO₂ を測定。人工心肺開始後、どれくらいの時間、心停止が安全に得られるかを、実験 1 で得られた刺激により、30 分心停止グループ、60 分心停止グループの 2 群で、心停止後の心機能回復度、心停止間の心筋酸素飽和度 SpO₂ を比較検討し、本方法による心停止許容時間を決定する。

4. 研究成果

(1) 右上肺静脈、上大静脈の合流部辺縁の心外膜脂肪組織の電気刺激により (図 1)、ほぼ心停止に近い 1-3bpm の超徐脈が誘発されることを突き止めた。心拍動は刺激により心停止の状態となるが、刺激停止とともに直ちに心拍は再開した。さらに左上肺静脈-左房接合部上縁の刺激でも同様に心停止が得られ (図 2)、同時刺激により確実に心停止が再現性をもち得られることが判明。しかし安定した心停止がなかなか得られず (少しでも部位がずれると心拍動が再開される)。

さらに完全な心停止を得るために、さまざまな電極形状 (単極、双極、極間距離)、とさまざまなパルス进行测试した。

①極形状、②周波数、③出力、④パルス幅、⑤パルス形状。

結果：刺激値は周波数 25Hz、出力 10V、パルス幅 2ms が最も確実であり、双極電極で極間距離 3-4mm が最も確実であることが判明した。また単極矩形波より、双極矩形波の方が安定した心停止が得られた。

この刺激パルスであれば右側のみ、左側のみの単独の刺激でも心停止が得られるが、周波数を 10Hz 以下に落すと、同部位の刺激でも直ちに心房細動 (約 140Bpm) が誘発され、何度試みても同様な結果となり、非常に興味深い結果となった。

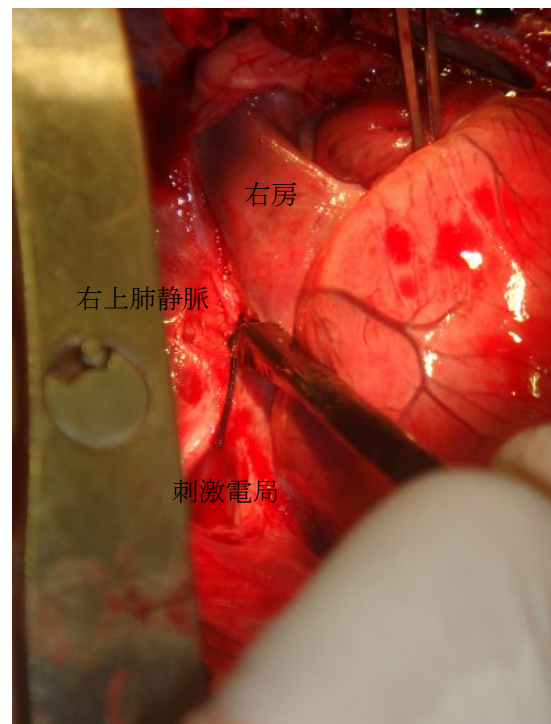


図 1

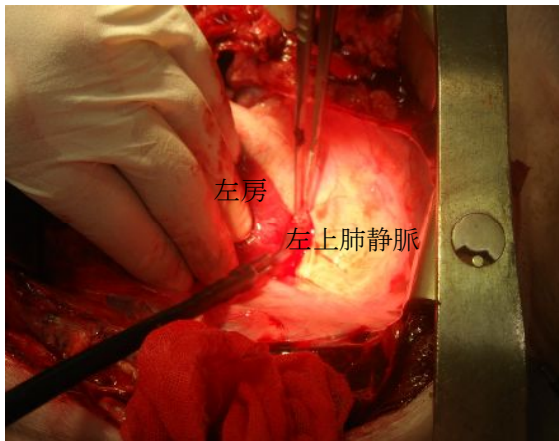


図 2

(2) 実験 2

人工心肺下に電気刺激 30 分の心停止後、刺激中止により心拍動再開を試みたが、自己心拍再開に時間を要し、ペースングが必要となるが多いため、当初の実験計画を変更し 15 分、30 分心停止の 2 グループ（各グループ 6 頭）とし実験を行った。統計学的評価は SPSS for Windows 11.5.1 (SPSS Inc, Chicago, Ill) を使用し、2 群間の比較は unpaired student T test で行い、* $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

人工心肺開始後 BP, PA, CVP 圧を一定となるように、人工心肺の流量を調整、また血液ガス分析で、動脈血の PO_2 , PCO_2 を測定し両群ともほぼ一定の値となるように、血液ガスをコントロールした。

① 心機能

a) 脈拍

15 分心停止グループでは、刺激停止後一過性の徐脈となるが、ほぼ術前の心拍数に回復するまでに $205 \pm 45 \text{sec}$ 必要とした。一方 30 分心停止グループでは、心停止中止後、自己脈は出るが、10 分でも術前の心拍数に回復せず、ペースメーカーが必要であった。ペースングは AAI にて行い、房室ブロックは認めなかったため DDD ペースングは必要ではなかった。

15 分グループ

術前 $98 \pm 16 \text{bpm}$ 術後 $92 \pm 12 \text{bpm}$

30 分グループ

術前 $100 \pm 19 \text{bpm}$ 術後 $66 \pm 24 \text{bpm} *$

(AAI ペースングなしで)

(AAI ペースング 100 で)

術後 $98 \pm 4 \text{bpm}$

* 15 分グループ術後、30 分グループ術前に対して有意差あり。

b) 血圧

心停止刺激中止後、両群とも 15 分後に人工心肺を停止し、前負荷を一定にしたうえで術前血圧と比較検討した。

15 分グループ

術前 $92 \pm 8 \text{mmHg}$ 術後 $94 \pm 12 \text{mmHg}$

30 分グループ

術前 $94 \pm 12 \text{mmHg}$ 術後 $67 \pm 18 \text{mmHg}$

*

(4 頭は AAI ペースング)

* 15 分グループ術後、30 分グループ術前に対して有意差あり。

c) 心筋組織評価

現在標本にて検討中である。

② 心筋酸素飽和度

連続モニターによる心筋酸素飽和度は、心拍動時 $82 \pm 5\%$ が、心停止とともに $92 \pm 4\%$ に 2 分以内で上昇（ピーク値）、8 分間は 90% 以上を維持するが心停止後 10 分頃より、徐々に低下し始め 15 分で $80 \pm 9\%$ になることが判明、さらに 30 分グループでは、さらに徐々に低下し最終的に平均 68% まで低下することが判った（本装置での心拍動時 SpO_2 : 82%, Vf 時 55% である）。

③ SPY システム

SPY システムの冠血流評価は、従来心拍動下では中心静脈よりインドシアニングリーン (ICG) を注入するが、心停止かではこの方法は評価が困難なため、人工心肺送血の側口より注入し評価した。

結果

心停止後 5 分 :

心肺から注入された ICG は上行大動脈から直ちに冠動脈に流入し心筋は発色する。

心停止後 15 分 :

5 分時に比べやや、心筋描出速度が遅延、さらに ICG の心筋からの排泄が遅れる傾向にあった。

心停止後 30 分 :

5 分時、15 分時に比べさらに、心筋描出速度が遅延、また ICG は心筋から排泄されず心筋内に停滞。完全排泄には 5 分以上を必要とした。

この画像を数値化し、有意差が判定できないか現在検討中である。

上記までが現時点での研究結果である。

本神経刺激電気心停止法では、現時点の結果から15分が、臨床応用できる限界と判断する。

本方法による心停止状態が完全弛緩状態でないため、冠血流を傷害する何らかの要素のため、時間が経過するにつれ、冠動脈血流が低下し、結果的に心筋障害、回復の遅れに繋がるものと考えられる。

ここまでの結果は、上記の段階までで、1研究とし論文にまとめる予定である。

さらにこの結果は、今回の研究目的が僧帽弁形成への臨床応用であることから、最低でも2回の15分間反復心停止が可能かを検討しなくてはならない。心拍動で逆流部を確認15分電気的心停止とし形成術を行い、拍動再開逆流を確認、さらにリング逢着が必要な場合は、さらに電気心停止というような、臨床に添う形での実験をさらに追加研究したいと考えている。

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)

[学会発表] (計1件)

① 富田重之,

開心術後の不整脈(心房細動)に対する治療戦略—硬膜外麻酔と β 遮断薬の使用—,
関西胸部外科学会, ランチョンセミナー
2008年6月18日, 富山

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

富田 重之 (TOMITA SHIGEYUKI)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号: 90334771

(2)研究分担者

渡邊 剛 (WATANABE GO)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 60242492