

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21591798

研究課題名（和文）拍動流体外循環と肋間動脈圧モニターによる胸腹部大動脈瘤の対麻痺予防

研究課題名（英文）Prevention of paraplegia during thoracoabdominal aortic surgery using pulsatile extracorporeal circulation and monitoring of intercostal arterial pressure

研究代表者

末田 泰二郎 (SUEDA TAIJIRO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：10162835

研究成果の概要（和文）：

胸腹部大動脈瘤手術中の最悪合併症である術中脊髄虚血による対麻痺発生を予防するため遮断大動脈の下半身動脈灌流を拍動流体外循環にして脊髄栄養動脈（前脊髄動脈）の側副血流が増加するか動物実験で検討した。下行大動脈の単純分節遮断で脊髄運動誘発電位は著明に低下した。下半身灌流を定常流から拍動流に変えると脊髄運動誘発電位は正常に回復した。胸腹部大動脈瘤手術における大動脈遮断中の下半身拍動流灌流は有用であった。

研究成果の概要（英文）：

We performed pulsatile extracorporeal circulation to prevent spinal cord injury (paraplegia) during experimental thoracoabdominal aortic surgery using canine model. After segmental clamping of descending and abdominal aorta, motor-evoked potentials decreased significantly. Pulsatile partial extracorporeal circulation could improve collateral blood flow of spinal cord and amplitudes of motor-evoked potentials compared with non-pulsatile partial extracorporeal circulation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
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：心臓大血管外科学

1. 研究開始当初の背景 胸腹部大動脈瘤手術の最悪合併症である脊髄虚血による対麻痺を完全に予防する手立ては現在も確立されていない。脊髄腰膨大部の血流を担う前脊髄動脈とその側副血行路への血流遮断が対麻痺発生に関与していると報告されている。前脊髄動脈が大動脈瘤内に存在する場合は、大動脈遮断して大動脈瘤を切除して人工血管で再建すると共に前脊髄動脈が出ている

肋間動脈も細い人工血管で再建する。この際に前脊髄動脈への側副血行路の有無と側副血行路への十分な血流維持が術中、術後の対麻痺発生に大きく関与していると言われていた。今回、下半身動脈から前脊髄動脈への側副血行路を増やすために下半身の動脈灌流を拍動流にすると側副血行路の血流が増加して対麻痺回避に有効ではないかと考えて本研究を立案した。

2. 研究の目的 脊髄腰膨大部を灌流する前脊髄動脈には側副血行路が豊富に存在しており、側副血行路の血流を充分保てば、前脊髄動脈を閉塞しても脊髄腰膨大部の血流は維持でき、対麻痺を回避できると考えた。側副血行路は上半身からは鎖骨下動脈の分枝の椎骨動脈、内胸動脈から、下半身からは内外腸骨動脈から分枝するとされている。特に大動脈遮断部位より下方からの側副血行路が重要と言われている。そこで下半身の動脈灌流圧を上げる拍動流体外循環を行うことが前脊髄動脈側副血行路の血流増加に有用な方法と考えて本研究を計画した。

3. 研究の方法 胸腹部大動脈を広範囲に遮断した際に下半身の動脈を拍動流で灌流させると、側副血行路の血流が増加して脊髄虚血障害の発症が改善され则认为以下の実験を行った。ビーグル犬5頭を用いて下行大動脈～腹部大動脈を広範囲（第4胸椎から第2腰椎レベルの大動脈）単純遮断して、脊髄運動誘発電位の減少が何時から起きるかを観察した。大動脈遮断後20分から著明な脊髄運動誘発電位の低下が見られ再現性のある脊髄虚血障害モデルが作成可能であった。次に、ビーグル犬5頭の腸骨動静脈から送、脱血して定常流部分体外循環を行い下半身の血流量を増加させ脊髄運動誘発電位の回復を検討した。さらにビーグル犬5頭では拍動流体外循環を加えて下半身灌流圧を上昇させて脊髄運動誘発電位の回復を観察した。拍動流は遠心ポンプを用いて遠心ポンプの回転、停止で作成した。拡張期血圧を高く維持するために送血回路末端を大腿動脈より30cm以上高い位置に固定して収縮期血圧100mmHg以上、拡張期血圧が60mmHg以上の拍動流体外循環を行った。部分体外循環の血流量は20ml/Kgに固定した。前脊髄動脈側副血行路の血流が増加しているかを観察するために遮断した大動脈内の肋間動脈（左第10、11肋間動脈）圧を測定した。肋間動脈圧測定用のカニューレはシリコンの柔らかいカニューレを用いた。カニューレは肋間動脈圧測定に用いる一方で肋間動脈灌流にも使用可能なように工夫した。

新規購入したポリメイトII電位測定装置にて動物実験中の脊髄運動誘発電位を測定した。測定は頭蓋に刺入した刺激電極から間欠的刺刺激電流を流し、脊髄腰膨大部に導出電極を置いて脊髄運動誘発電位を測定した。下半身灌流を拍動流にした場合と定常流にした場合、灌流圧を上げて上半身と同等にした場合と低下させた場合の脊髄腰膨大部の脊髄運動誘発電位の変化を記録した。脊髄運動誘発電位低下は最大振幅波高が正常値の50%以下に低下した場合を有意の誘発電位減少と定義して、50%以上を維持できる拍動

流灌流条件を決定した。脊髄組織の酸素分圧測定および実験終了後は脊髄腰膨大部の組織学的検討も行った。酸素分圧測定は脊髄腰膨大部のL1レベルの椎弓を切除して、脊髄に硬膜外から経皮的酸素分圧測定プローブを圧着して脊髄の組織酸素飽和度を測定した。120分間の灌流実験終了後は脊髄腰膨大部L1レベルの脊髄を取り出して組織学的に脊髄前角細胞変性の有無について検討を行った。胸腹部大動脈瘤の臨床例でも2症例で下半身拍動流体外循環を応用した。臨床例では体外循環流量を1800~2000ml/minの高流量に維持し遠心ポンプの高速回転、停止による拍動流を作成した。

4. 研究成果 ビーグル犬の下行大動脈～腹部大動脈を広範囲（第4胸椎から第2腰椎レベルの大動脈）に分節遮断したところ脊髄運動誘発電位は20分後に著明（正常値の50%以下）に低下した。20ml/Kgの血流量で下半身の部分体外循環を行うと運動誘発電位は徐々に回復したが正常レベルの70%の電位までしか届かなかった。拍動流体外循環を付加して灌流圧を定常流に比べて30mmHg以上増加させると脊髄運動誘発電位が正常レベルに回復した。拍動流体外循環で下半身の動脈灌流圧を上げると前脊髄動脈の側副血行路への血流が定常流体外循環より増加したことが判明した。側副血行路の回復を肋間動脈圧を測定することで評価しようとしたが直接的肋間動脈圧測定では、単純遮断群は20mmHg以下で、下半身の定常流灌流群では30~35mmHgに上昇した。拍動流群では40mmHg以上になったが肋間動脈圧の有意な上昇は観察されなかった。これは、測定部以外の肋間動脈から血液が漏出して肋間動脈血流がスチールしていることが原因と考えられた。組織酸素分圧計のプローブを脊髄腰膨大部の硬膜に当てて酸素分圧を測定したところ、単純遮断時に60%以下に低下していた酸素飽和度が、定常流を行うと75%に上昇した。拍動流にして灌流圧を100mmHg以上に上昇させると酸素飽和度は80%以上に上昇した。組織学的検討でも脊髄腰膨大部の脊髄神経細胞障害は細胞虚血壊死が単純遮断では顕著であったが、定常流体外循環群ではかなりの脊髄神経細胞が正常に保たれていた。拍動流にすると脊髄神経細胞障害が最も軽微であった。

本研究から、前脊髄動脈への側副血行路は下半身からの血流が有意であることが推測され、下半身の動脈灌流を拍動流にすると対麻痺を軽減できる可能性が示唆された。ビーグル犬を用いた動物実験では、下行大動脈分節遮断中に下半身動脈灌流を拍動流にすると、大動脈遮断中の脊髄腰膨大部の運動誘発電位の低下が防止できた。術後の組織学的検

討でも脊髄神経細胞の虚血障害が軽微であった。臨床応用も2例の胸腹部大動脈瘤手術に拍動流部分体外循環を行ったが、大動脈遮断中の脊髄運動誘発電位はまったく低下せず、すべての肋間動脈を結紮したが術後対麻痺は発生しなかった。

胸腹部大動脈瘤手術中の下半身拍動流体外循環は前脊髄動脈への下半身動脈からの側副血行を増加させ対麻痺軽減に貢献できることが判明した。今後は、動物実験を追加すると共に臨床例の積み重ねで最適な下半身拍動流体外循環の条件を検討したい。

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6件)

1. Naomichi Uchida, Akira Katayama, Miwa Sutoh, Taijiro Sueda, Distal repair using the frozen elephant trunk technique to treat an extended mycotic aneurysm of the aortic arch, *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 13, 査読有, 2011, pp682-683
2. Bagus Herlambang, Kazumasa Orihashi, Taketomo Mizukami, Shinya Takahashi, Naomichi Uchida, Eiso Hiyama, Taijiro Sueda, New method for absolute spinal cord ischemia protection in rabbits, *J Vas Surg*, 54, 査読有, 2011, pp1109-1116
3. Shinya Takahashi, Kazumasa Orihashi, Katsuhiko Imai, Teketomo Mizukami, Taiichi Takasaki, Taijiro Sueda, Cold blood spinoplegia under motor-evoked potential monitoring during thoracic aortic surgery, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 141, 査読有, 2011, pp755-761
4. Naomichi Uchida, Akira Katayama, Masatsugu Kuraoka, Taijiro Sueda, One-stage total thoracic aortic repair for mega-aorta using frozen elephant trunk technique, *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 13, 査読有, 2011, pp419-420
- 5 Taijiro Sueda, Up-to-date therapy for aortic aneurysm, *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 112, 査読無, 2011, pp4
6. Taketomo Mizukami, Kazumasa Orihashi, Bagus Herlambang, Shinya Takahashi, Makoto Hamaishi, Kenji Okda, Taijiro Sueda, Sodium 4-pnhenylbutyrate protects against spinal cord ischemia by inhibition of endoplasmic reticulua stress, *J Vas Surg*, 52, 査読有, 2010, pp1580-1586

[学会発表] (計10件)

1. Taijiro Sueda, Open stent-grafting for distal aortic arch aneurysm and acute type A dissection (invited lecture), 20th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 8-10 March 2012, Bali Indonesia
2. Shinya Takahashi, Naomichi Uchida, Taiichi Takasaki, Keijiro Katayama, Tatsuya Kurosaki, Taijiro Sueda, Motor evoked potentials and MD-CT can predict spinal cord injury during thoracic and thoracoabdominal aortic surgery, 20th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 8-10 March 2012, Bali Indonesia
3. Shinya Takahashi, Taiichi Takasaki, Katsuhiko Imai, Kazumasa Orihashi, Taijiro Sueda, Cold blood spinoplegia under motor-evoked potential monitoring detects essential spinal cord supplying artery, 21th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, 12-15 June 2011, Berlin Germany
4. Taijiro Sueda, Kazumasa Orihashi, Katsuhiko Imai, Tatsuya Kurosaki, Taiichi Takasaki, Shinya Takahashi, Zheko Naychov, Long-term results of trans-aortic stent grafting for distal aortic arch aneurysm, 60th Euro Society for Cardiovascular Surgery, 20-22 May 2011, Moscow Russia
5. Shinya Takahashi, Kazumasa Orihashi, Taiichi Takasaki, Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, Cold blood spinal cord protection under motor-evoked potential monitoring in thoracic aortic surgery, The 7th Japan-Korea Joint Meeting for Vascular surgery, 20-22 April 2011, Okinawa Japan
6. Shinya Takahashi, Kazumasa Orihashi, Katsuhiko Imai, Taiichi Takasaki, Tatsuya Kurosaki, Bagus Herlambang, Taijiro Sueda, Trans-intercostal evoked potential during aortic surgery -retrospective and preliminary assessment-, 59th Euro Society for Cardiovascular Surgery, 16-19 April 2010, Izmir Turkey
7. Shinya Takahashi, Kazumasa Orihashi, Katsuhiko Imai, Taiichi Takasaki, Tatsuya Kurosaki, Taijiro Sueda, Efficacy of trans-cranial stimulation intrecostal nerve recorded motor evoked potential (Tic-MEP) during thoracoabdominal aortic surgery-, 59th Euro Society for Cardiovascular Surgery, 16-19 April 2010, Izmir Turkey
8. Shinya Takahashi, Kazumasa Orihashi, Katsuhiko Imai, Taiichi Takasaki, Tatsuya

Kurosaki, Taijiro Sueda, Trans-cranial stimulation – intercostal nerve recorded motor evoked potential reflects spinal cord ischemia in dog, 18th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 26-28 February 2010, New Delhi India

9. Shinya Takahashi, Kazamasa Orihashi, Katsuhiko Imai, Taiichi Takasaki, Tatsuya Kurosaki, Bagus Herlambang, Taijiro Sueda, A newly developed trans-intercostal spinal cord evoked potential during thoracoabdominal aortic surgery, 58th Euro Society for Cardiovascular Surgery 30-2 April-May 2009, Warsaw Poland

10. Shinya Takahashi, Kazamasa Orihashi, Katsuhiko Imai, Taiichi Takasaki, Tatsuya Kurosaki, Bagus Herlambang, Taijiro Sueda, Protection of spinal cord during thoracic and thoracoabdominal aortic surgery using evoked spinal cord potential, cold blood spinal cord infusion and multi-detector computed tomography, 58th Euro Society for Cardiovascular Surgery 30-2 April-May 2009, Warsaw Poland

〔図書〕（計 2 件）

1. 末田泰二郎, メディカルトリビューン, 脈管専門医のための臨床脈管学, 2010, 156-164

2. Kazumasa Orihashi, Taijiro Sueda, Springer Japan, Advances in underlying aortic disease 2009,, 234-240

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称 : Evoked spinal cord potential monitoring apparatus and evoked spinal cord potential monitoring system

発明者 : Taijiro Sueda

権利者 : Hiroshima University

種類 : USA patent

番号 : 米国出願 12515102

出願年月日 : 2009 年 5 月 15 日

国内外の別 : 国外

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

末田 泰二郎 (SUEDA TAIJIRO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号 : 10162835

(2) 研究分担者
なし ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者
なし ()

研究者番号 :