

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592053

研究課題名(和文) 小児人工心肺の安全性向上のための膜型人工肺における灌流障害に関する研究

研究課題名(英文) Experimental study on the risks of mal-perfusion in contemporary pediatric cardio-pulmonary bypass system

研究代表者

鈴木 章司 (SUZUKI, Shoji)

山梨大学・総合研究部・准教授

研究者番号：30235949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：小児用人工心肺システムの灌流障害について、プライミング操作による回路充填液のアルカリ化に着目し、小型再循環装置を用いて研究を行った。充填液の種類、ガス吹送、酸性薬の添加、人工肺の種類等、条件を変えて充填液のpH変化を検討し、ヘパリン化全血の接触時の回路内圧についても調べた。その結果、現在用いられている人工心肺システムでは、充填液や人工肺の種類に係わらず、プライミング時の再循環のみで充填液がアルカリ化し、血液と接する体外循環開始直後に赤血球凝集をきたす危険があり、条件によっては危険域に数分で達することが明らかとなった。各施設において、本研究結果を考慮した安全面の再検討が不可欠と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Mal-perfusion in contemporary pediatric cardio-pulmonary bypass (CPB) system has been occasionally found. We focused on alkalization of the priming solution induced by usual priming procedures which may lead to unexpected haemagglutination. By using recirculating circuit with a membrane oxygenator, hydrogen power (pH) of the various priming solutions, which were Lactate Ringer, Acetate Ringer, Bicarbonate Ringer, Hemodialysate, and the various oxygenators, which were CX-FX05RW, HPO-06H-C, JK-JMOXIAIC06, D100-50534, ME62050061, BIOCUBEC2000, were studied.

The results concluded that any combinations of the solutions and equipment may lead to excessive alkalization of the priming solution which may be one of the factors of mal-perfusion. In particular, gas insufflation during priming accelerates and increases the risks. Reconsideration of the priming procedures for pediatric CPB is highly recommended.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：小児用人工心肺 灌流障害 充填液アルカリ化

## 1. 研究開始当初の背景

現在、我が国では年に60,000件を超える心臓血管外科手術が行われており、そのうち先天性心疾患に対する人工心肺を用いた手術では、在院死亡は2.2%まで低下している(2013年日本胸部外科学会調査)。一方で、近年人工心肺回路内の予期せぬ血栓形成が報告されるようになり、新たなリスクとして日本体外循環技術医学会安全対策委員会から注意喚起も出されている。

従来、人工心肺回路内の血栓形成の原因として、人為的問題(ヘパリン投与ミスなど)、装置の問題(人工肺の欠陥など)、患者側の問題(ヘパリン起因性血小板減少症、プロテインC異常、プロテインS異常、アンチトロンビン異常、感染症による過凝固など)が考えられてきたが、その他の原因不明なものが含まれている可能性は否定できない。

1980年代における研究において、人工心肺回路充填液の過度のアルカリ化(pH > 8)による赤血球凝集(echinocyte化)が灌流障害の潜在的リスクであることが示された。これによる灌流障害はヘパリンの投与や回路のコーティングでは対応できない。しかし、重炭酸ナトリウムの投与頻度の減少などにより、しだいに問題視されなくなった。

一方、我々は最新の小児人工心肺システムにおける下記の特徴が、上述の充填液アルカリ化による灌流障害のリスクとなる可能性を指摘してきた。

- ・高性能膜型人工肺の使用-----再循環時のガス交換の促進
- ・小型回路による充填液量の低下-----再循環時のガス交換の促進
- ・重炭酸を含む充填液の使用-----充填液の初期pH値の上昇
- ・常温下手術(低体温の回避)-----溶存炭酸ガスの減少
- ・限外濾過(MUF: modified ultra-filtration)の併用-----希釈血と置換液の

## 接触

### 2. 研究の目的

現在の人工心肺システムの灌流障害の原因を探り、プライミング時におけるピットフォールを明らかにすることにより、特に小児の人工心肺の安全性を向上させることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1)人工心肺回路充填液の種類と充填液pHの変化

(2)人工心肺回路プライミング時のガス吹送の影響

(3)酸性の添加薬と充填液のpH値

一般的な施設における無輸血開心術の下限として体重5kgの小児の無輸血プライミングを想定し、様々なプライミング条件における充填液のpH変化を、再循環装置(ローラーポンプ、径6mm/長さ2mのコーティング回路、小児用膜型人工肺 Capiox FX05RW Terumo、pH測定器 Cyber Scan PH310)を用いて測定した。回路充填液は、一般に使用されている4種の充填液、すなわち乳酸リンゲル液(ラクテック注®)、酢酸リンゲル液(ヴィーンF®)、重炭酸リンゲル液(ピカーボン®)、人工腎臓用補充液(サブラッドBSG®)とし、これらを比較検討した。さらに、プライミング時のガス吹送(air 0.5L/min)、人工心肺回路内に添加されることが多い酸性(pH 6.30)の20% D-マンニトールによる影響を検討した。

(4)人工肺の種類と充填液pHの変化

主たる部材である人工肺による影響を明らかにするため、現在臨床で使用されている6種類の小型膜型人工肺(キャピオックス人工肺FX テルモ CX-FX05RW、メラHPエクセランプライム・キッズ 泉工HPO-06H-C、オキシアイC ジェイエムエスJK-JMOX1AIC06、ディデエコ人工肺 ソーリン D100-50534、膜型人工肺ハイライト トライテック ME62050061、ニプロコーティング膜型肺 平和物産 BIOCUBE C2000)

を再循環装置に組み込んだ。再循環装置は回路長を1.5mに短縮し、大気解放のソフトリザーバーを追加、当施設における人工心肺充填液が変更になったことから、充填液はサブバックBi®とした。尚、pH測定器は測定レンジが広い工業用pH及び温度測定用プローブである堀場製作所F-71Fに変更し、コンピューターへの自動記録を導入した(図1)。

図1 実験装置



(5) アルカリ化充填液とヘパリン化全血の接触の影響

臨床において人工心肺回路プライミング時の再循環操作等により充填液がアルカリ化した場合を想定し、この充填液に健常成人ボランティアから採取したヘパリン化全血を加えて回路内圧と充填液のpH変化を検討した。pH測定はテルモCDI500を用い、人工肺の前後にジェイムエスCARDIA PRESSを組み込んで回路内圧の変化を測定した。

4. 研究成果

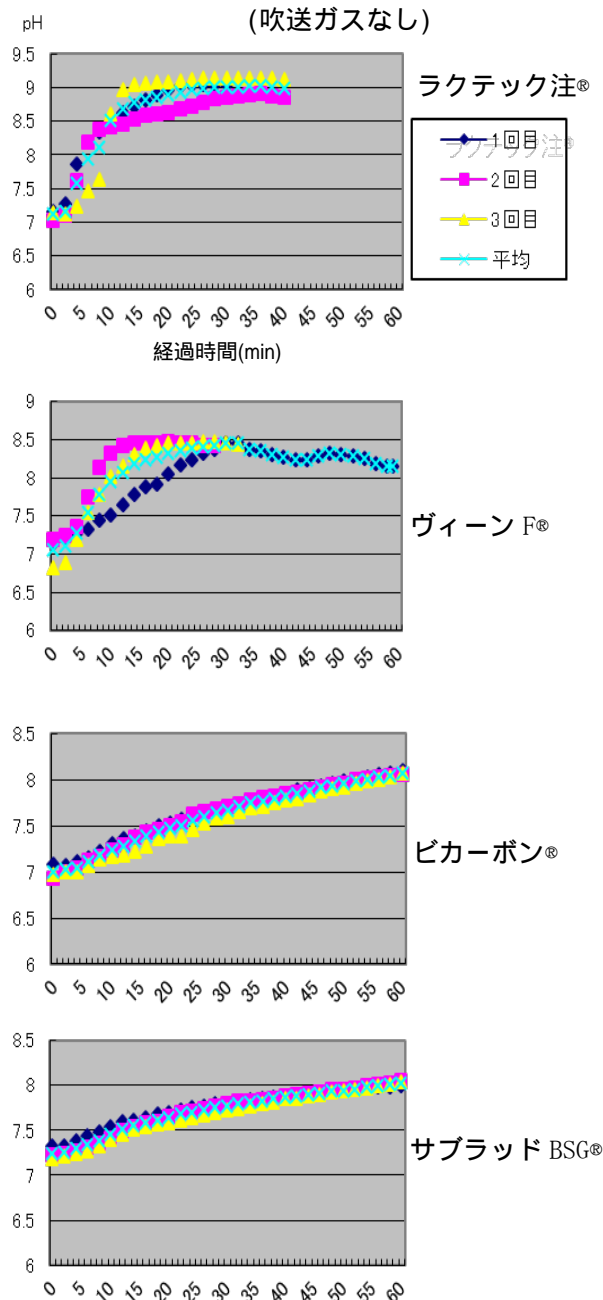
(1) 人工心肺回路充填液の種類と充填液pHの変化

全ての充填液において、吹送ガスなしの条件下でpH値の上昇(アルカリ化)が認められた。危険域とされるpH 8.0への平均到達時間は8~58分であった。酢酸リンゲルと乳酸リンゲルではpH値は不安定な傾向があり、再循環中の上昇は顕著であった(図2)。充填液量が少ないほどアルカリ化しやすく、いったんアルカリ化した液は静置しても回復しないことも明らかとなった。

(2) 人工心肺回路プライミング時のガス吹送の影響

ガス吹送を行った場合には、pH上昇は著しく加速され、最短では6分、全ての充填液において18分以内に危険域に到達した(表1)。すなわち、ガス吹送下では安全許容域は数分以内であることが判明した。従って、人工心肺の無輸血プライミング操作における、念入りな空気抜きや酸素加操作が灌流障害のピットフォールとなる可能性がある。人工肺は、補助循環装置(PCPS)にも用いられているため、これらのオートプライミング設定にも同様な注意が必要と考えられた。

図2 再循環時の充填液のpH変化 (吹送ガスなし)



(表 1) ガス吹送(air 0.5L/min)下における  
 充填液のアルカリ化

	充填直後pH	pH8.0平均到達時間
ラクテック注®	6.81±0.08	6分
ヴィーンF®	7.17±0.09	16分
ピカーボン®	7.06±0.06	14分
サブラッドBSG®	7.25±0.06	12分

(3)酸性の添加薬と充填液のpH値

酸性(pH 6.30)のD-マンニトール 15mL 及び 25mL を充填液に添加した場合においても pH 上昇は添加しない場合と同様であり、安全域の拡大効果は得られなかった。

(4)人工肺の種類と充填液pHの変化

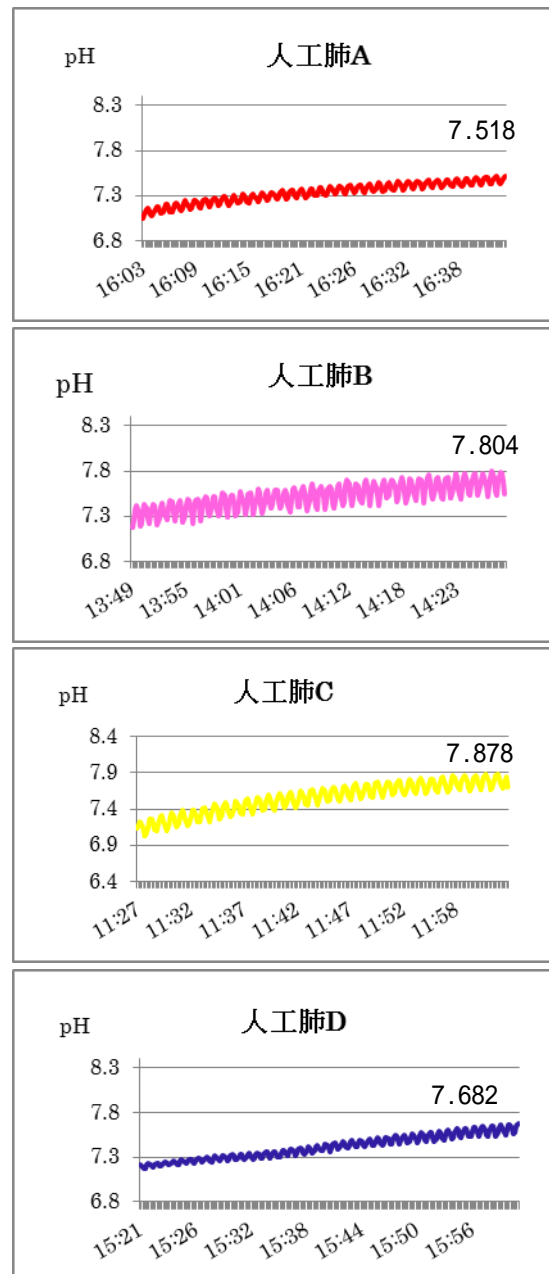
6種の小型膜型人工肺(CX-FX05RW、HPO-06H-C、JK-JMOXIAIC06、D100-50534、ME62050061、BIOCUBEC2000)の全てにおいて、再循環により充填液pHが上昇することが明らかとなった。再循環を40分間施行後の充填液の平均pH値は、7.52、7.83、7.87、7.85、7.64、7.58で、3つの人工肺(C社、E社、F社)においてpH値は7.8を超えた(図3)。いずれのメーカーの人工肺でもリスクがあることが確認された。pH値の上昇速度が比較的速かった人工肺は、血液の流入部・流出部が直線的となる構造であり、他はハウジング内部の熱交換器通過後、血液が内から外へ放射状に流れる構造であった。ガス吹送時にはアルカリ化が著しく加速されるため、極めて短時間のうちに危険域に達すると考えられる。尚、基線の揺らぎはローラーポンプの脈流に起因するものである。

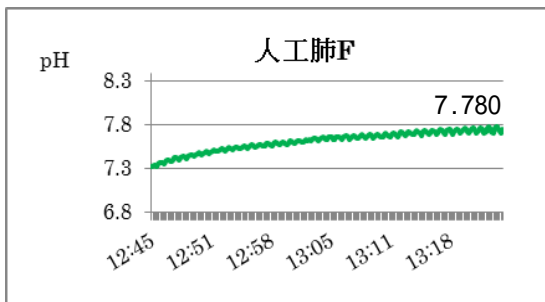
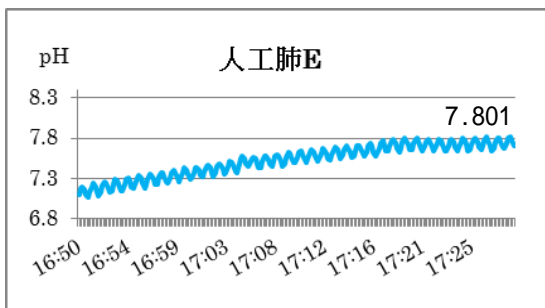
(5)アルカリ化充填液とヘパリン化全血の接触の影響

アルカリ化した充填液にヘパリン化全血を加えた結果、人工肺前後の回路内圧と充填液のpHには有意な変化は見出されなかった。しかし、人工肺内には一部に線状の付着物が認

められ、人工肺全体には灌流障害をきたすダメージを与えなかったものの、何らかの血液凝集機転がおきていることが示唆された。人工肺前後の回路内圧モニターにはコストがかかるが、極めて重要と考えられた。尚、充填液のアルカリ化による血液凝集は、人工心肺灌流障害の一因にすぎず、さらに他の条件が複合的に作用している可能性がある。人工肺内で酸素交換を行う繊維は極めて微細であり、今後T-TASの手法などを応用したin vitroでの発展的な研究を検討中である。

図3 各種人工肺における pH の変化  
 (吹送ガスなし)





以上を総括すると、現在用いられている小児人工心肺システムでは、充填液や人工肺の種類に係わらず、プライミング時の再循環のみで充填液がアルカリ化し、血液と接する体外循環開始直後に赤血球凝集をきたす危険がある。特に入念な回路からの空気抜きや酸素化のためのガス吹送が灌流障害をきたすピットフォールになる。各施設においては、人工心肺プライミング終了時に充填液のpHをチェックしてから体外循環を開始するなど、本研究に示された危険性を考慮した安全面の再検討が不可欠と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計2件)

(1)鈴木章司、古旗章裕、加賀重亜喜、榊原賢士、葛仁猛、本田義博、神谷健太郎、木村光裕、吉田幸代、大貫雄一郎、松本雅彦. 充填液のアルカリ化による人工心肺灌流障害の実験的検討～小児用人工肺による比較～. 第43回日本心臓血管外科学会学術総会、2014年2月19-21日、「ホテル日航熊本・熊本県民交流館パレア・鶴屋ホール(熊本県・熊本市)」

(2)古旗章裕、鈴木章司、藤岡未宇、降旗俊輝、深澤加奈子、長嶺博文、望月仁、加賀重亜喜、榊原賢士、松本雅彦. 小児の人工心肺プライミング時の充填液アルカリ化に関する実験的検討～各種人工肺による比較～. 第39回日本体外循環技術医学会(JASECT)、2013年11月2-3日、「熊本市市民会館・熊本市国際交流会館(熊本県・熊本市)」

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

鈴木章司 (SUZUKI, Shoji)  
山梨大学・総合研究部・准教授  
研究者番号：30235949

### (2)研究分担者

加賀重亜喜 (KAGA, Shigeaki)  
山梨大学・総合研究部・助教  
研究者番号：10422693

松本雅彦 (MATSUMOTO, Masahiko)  
山梨大学・総合研究部・教授  
研究者番号：30372501

榊原賢士 (SAKAKIBARA, Kenji)  
山梨大学・総合研究部・助教  
研究者番号：40419338