

綜 説

単純低体温法による開心術の病態

— 代謝面の検討 —

志 田 寛

信州大学医学部第二外科学教室

METABOLIC ASPECTS OF SIMPLE DEEP HYPOTHERMIA FOR OPEN-HEART SURGERY

Hiroshi SHIDA

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University

Key words: 単純低体温法 (simple deep hypothermia)
 開心術 (open-heart surgery)
 糖代謝 (carbohydrate metabolism)
 脂質代謝 (lipid metabolism)
 血管作動物質 (vasoactive substance)

はじめに

外科領域とくに心臓外科領域において従来用いられてきた低体温法は、表面冷却法と中心冷却法である。中心冷却法は体外循環に應用され、多くは30°C前後に循環冷却により体温を低下させ、生体の代謝低下および送血量の減少を目的としたものであり、その主体はあくまで体外循環法である。一方、表面冷却法は、すでにLewis¹⁾, Swan²⁾らにより開発され、開心術に臨床應用されたが、心室細動の発生頻度が高く、広く臨床應用されるには至らなかった。その後、Okamura³⁾, Horiuchi⁴⁾, Mohri⁵⁾ら東北大学グループによりエーテル麻酔および人為的心停止による表面冷却低体温法すなわち単純低体温法 (simple deep hypothermia) が開発され、一方、京大グループによる表面冷却・体外循環併用法いわゆる京大方式⁶⁾とともに本邦のみならず欧米にも広く紹介され、乳幼児の複雑心奇型の外科治療に應用されて良好な成績が報告されている。以上のように、心臓外科領域における低体温法には、種々の方法があるが本来の低体温法は単純低体温法によって代表されるものであり、その病態の把握は本法の安全性向上のために不可欠であるとともに

に、その他の併用法の基礎をなすものである。したがって、本文においては生体に及ぼす低体温下開心術の影響を、血液酸塩基平衡、血清電解質、糖代謝、脂質代謝、ホルモン動態および血管作動物質などの面より検索した成績について述べる。低体温法は、前述のOkamura³⁾の方法に準じて単純低体温法を施行した。すなわち、自律神経遮断剤の前投薬およびエーテル深麻酔下に表面冷却を施行し、目的の最低温で人為的心停止下に開心術を行い、心蘇生後は復温まで表面加温を行うものである。したがって、本法においては冷却過程、加温過程および術後の三段階に分けて代謝変動を検討しなければならない。このうち、冷却過程と加温過程においては、生体に及ぼす影響は全く異なり、したがって、代謝変動も当然異なることが想定される。とくに、加温過程においては、術中の血流遮断の影響も加わりその代謝変動は一層複雑で、むしろこの時期に治療上の問題が生ずる場合が多い。本法における血流遮断時間の許容限界は、25°C (食道温) で30分、20°C で60分と規定されているが、本論において検討された種々の成績は、最低温19~24°C、平均23°C、血流遮断時間22~70分、平均37分の低体温下開心術における代謝変動に基づいたものである。

I 血液酸塩基平衡

血液酸塩基平衡は生体の vital activity を総合的に判定する一指標として簡便であるとともに、また、極めて重要である。ここでは、低体温に伴う血液酸塩基平衡の変化、その本態、臨床的意義および対策などにつきのべる。一般に単純低体温下開心術においては、自律神経遮断剤およびエーテルを使用し、体表面より緩徐に冷却するため、末梢循環も良好で臓器間温度較差も少なく、理論的には血液酸塩基平衡の異常は少ないはずであるが、実際には程度の差はあるが、代謝性アシドーシスに傾くものである。低体温の血液ガス諸量におよぼす影響を論ずる場合に注意すべき点は、諸量に対する温度補正の問題である。すなわち、低温下で採血した血液サンプルを直ちに 37°C の条件下で測定した値か、その値を Rosenthal 換算式あるいは温度補正用ノモグラム⁷⁾により補正した値かにより、判定上種々の論議が生じてくる。したがって、温度補正を行った値か否かを明記することが大切である。このような観点より低体温下開心術における血液酸塩基平衡および血液ガス諸量の変化をみると、温度補正を行わない場合、図 1 のごとく、pH は冷却とともに低下し、加温過程で心内操作終了後の心蘇生時に pH は最も低下し、以後加温とともに増加してくるが、復温時でもなお低値を示しており、術後 24 時間で正常値にまで回復する。心蘇生時すなわち血流遮断解除直後に

pH が最低値を示すのは、血流遮断中に生じた酸性代謝産物の流出に起因しており、これが加温時における pH 低下の主因となっている。base excess (B.E.) は pH と全く同様な変動を示し、PaCO₂ は冷却および加温過程を通じて正常範囲内の変動にとどまっている。すなわち、冷却により代謝性アシドーシスをきたし、加温時には一層増強され、復温においてもなお代謝性アシドーシスの状態となっている。一方、温度補正を行った場合は図 2 のごとく、pH は冷却時には全く不変であり心蘇生時わずかに低下するが加温 30°C では正常値に復し、復温時に再び低下して以後正常化している。PaCO₂ は冷却および加温時ともに正常値以下に低下していた。すなわち、温度補正を行うと、冷却時には呼吸性アルカローシスを示すようになるが⁸⁾、加温時には pH および温度補正に無関係な B.E. などの値よりみて軽度の代謝性アシドーシスの状態を示した。

ところで、冷却時における血液酸塩基平衡において、温度非補正值と温度補正值とのいずれがより本質的な状態を反映しているかを追求するため、筋表面 pH、血液乳酸、ピルビン酸および肝の乳酸処理能などを検討してみると、筋表面 pH は冷却とともに低下し、さらに加温時にも 30°C にピークを作って低下し、血液 pH と比較してその正常化は遅延している⁸⁾。血液乳酸およびピルビン酸はいずれも加温 30°C をピークとして冷却時には増加し、加温時には漸減し、

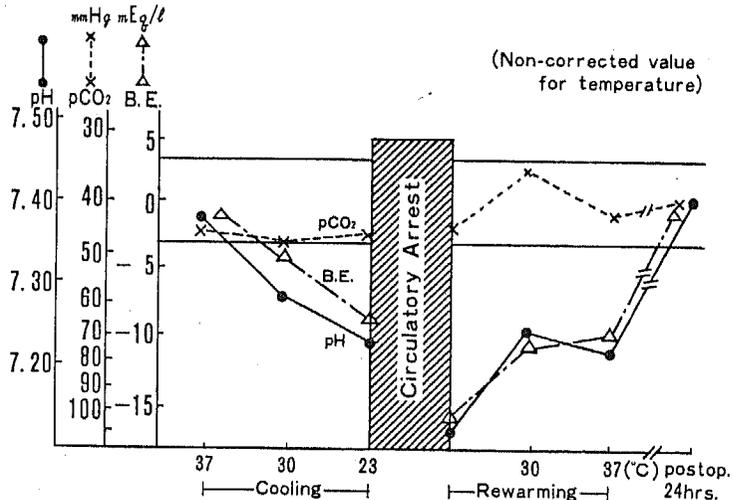


図 1 表面冷却低体温下開心術における血液酸塩基平衡 (温度非補正值)

単純低体温法による開心術の病態

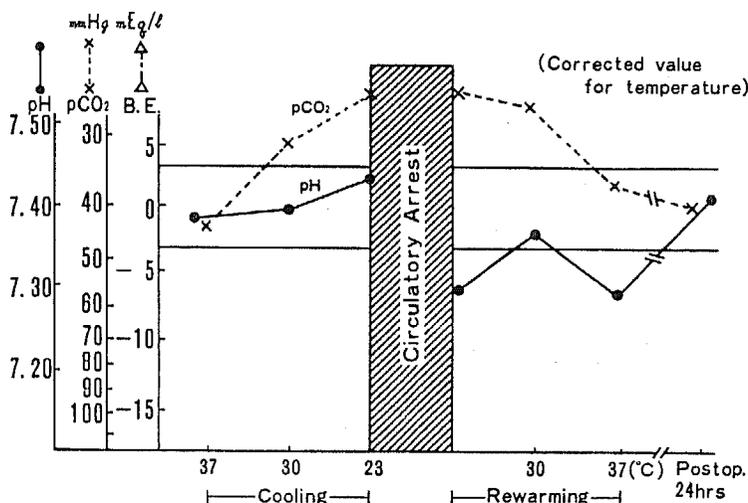


図2 表面冷却低体温下開心術における血液酸塩基平衡 (温度補正值)

冷却および血流遮断ともなる乳酸血症の所見が明らかである⁹⁾。また、冷却時における肝の酸性代謝産物の処理能の低下が乳酸血症を助長している¹⁰⁾。以上の所見より冷却時には代謝性アシドーシスの状態であると推測されるので、温度補正を行わない血液ガス諸量値がより本質的な状態を反映しているようである。

低体温下開心術における代謝性アシドーシスの臨床的意義は、その治療に関連する重要な問題である。前述したごとく、冷却過程においては、温度補正下では呼吸性アルカローシスを示し、温度非補正下では冷却の進行とともに代謝性アシドーシスが漸次進行するパターンを示した。これは自律神経遮断剤およびエーテルを使用する低体温下開心術における至適条件と考えられる。したがって、冷却時には一般に血液酸塩基平衡に関する血液補正は必要ないと考えられるが、乳幼児における高度肺高血圧を伴う心室中隔欠損症のごとく、冷却前よりすでに代謝性アシドーシスの状態にあり、冷却とともに一層その程度が増強される様な場合には、冷却時においても積極的な補正が必要である。加温過程においては前述した種々の理由により、代謝性アシドーシスは必発であり、また、高度の代謝性アシドーシスは心筋 pH を低下させ心収縮力を減退させるので¹¹⁾、この時期における代謝性アシドーシスの補正は是非必要である。補正法は B.E. を基準とし、B.E. を -10mEq 以内に維持する程度に 7% 重曹で補正するのが適切であり、完全に補正を行うと術後

しる代謝性アルカローシスに傾くことがある。

II 血清電解質

本法による開心術においては、人為的心停止を得るための Young 液および心蘇生時には塩化カルシウムなどの電解質液を使用するため、低温に伴う血清電解質の変動を正確に把握することは臨床的になかなか困難であるが、これらの事実をふまえて主たる血清電解質の変動およびその臨床的意義をのべる。外科的侵襲は一般に抗利尿ホルモンおよびアルドステロンの分泌を促進し、Na および水分の細胞内蓄積を招来するものである。低体温下開心術においては図3のごとく、血清 Na は冷却・加温および術後において全く不変である。しかしながら、尿中 Na は冷却とともに減少し、加温時においてもなお減少しており¹²⁾、一方、血清アルドステロンは冷却とともに増加し、術後24時間においてもなお増加を示す場合が多い。したがって、術後においては Na および水分の細胞内蓄積をきたしていると推測されるので、術中より術後にかけての水分制限およびフロセマイドの適宜使用を考慮する必要がある。Ca は強力な心収縮増強作用を有し、心手術後における重要な電解質である。衆知のごとく、生体において生理活性を有するのはイオン化 Ca であり、血清 Ca を評価する臨床的意義はイオン化 Ca の状態を把握することであるが、イオン化 Ca の測定が未だ一般化されていない現状では、必ず血清蛋白値も同時

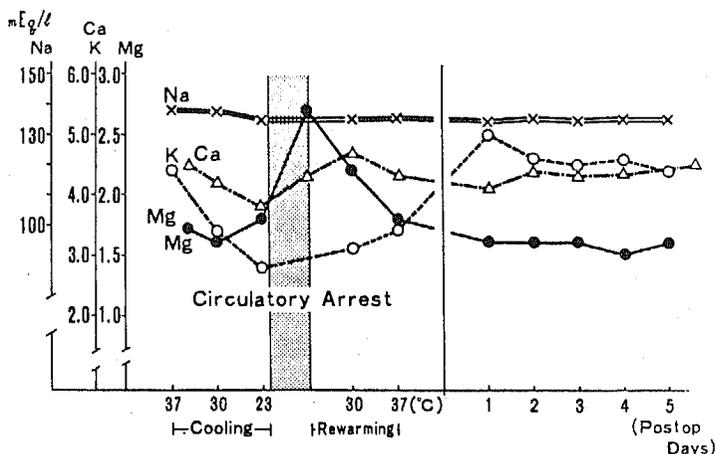


図 3 表面冷却低体温下開心術における血清電解質の変動

に測定して総合的に血清 Ca の臨床的意義を評価しなければならない。また、Ca の代謝調節には humoral factor として parathormone, calcitonin および thyrocalcitonin があり、侵襲に伴うこれら factor の変動も考慮する必要がある。ところで、低体温においては血清 Ca は、図3のごとく、冷却とともに低下し、最低温で最低値を示し、加温とともに再び増加して前値に復する。加温時において一時的に前値より増加するのは、心蘇生に使用する塩化カルシウムの影響とみられる。また、術後においては血清 Ca の特有な変動が認められないのが通常である。血清 Ca と同時に測定した血清総蛋白は、血清 Ca とほぼ同様な変動を示しており、イオン化 Ca も同様な変動を示すものと推測される。

Mg の臨床的意義は未だ充分には解明されていないが、生体の酵素反応（とくにブドウ糖代謝系の Co-factor）、心機能および心調律などに関与し、その不足は中枢神経系の被刺激性の亢進をきたすとされている。低体温下開心術においては、血清 Mg は冷却時特有な変動を示さないが、心内操作終了後の加温過程において増加し、とくに血流遮断解除直後においてその増加は著明である。一方、30°C 前後の軽度低体温下非開心術においては、冷却、加温および術後を通じて血清 Mg は不変であることより、人為的心停止に使用する Young 液 (potassium citrate 0.81%, magnesium sulfate (MgSO₄ · 7H₂O) 2.46% neostigmine 1mg) の影響も否定できないと考えられている¹³⁾。術後においては血清 Mg は不変で、臨床症状との相関は認めがたく、したがって、術中術後を通じて

その治療上の意義は少ない。

外科的侵襲に伴い一般に血清 K は早期に低下するとされているが、開心術においても同時に心筋内 K の低下を招来すると、心筋の被刺激性の亢進をきたし、不整脈の発生およびジギタリス中毒の原因となる。血清 K の変動は K-ionic pump mechanism を介し、細胞内外への K-shift により調節されている。例えば副腎皮質ホルモン、ジギタリスおよび代謝性アシドーシスにより、この機構が抑制されると細胞内から細胞外への K-shift が起こり、逆にインスリン、ブドウ糖およびアルカロシスはこの機構を刺激し、細胞外から細胞内への K-shift が起こる。低体温においては、冷却とともに血清 K は低下し、最低温において最低値を示すが、加温時には漸次回復し、復温時には正常範囲内に回復し、術後24時間ではむしろ増加するのが通常である。一般に低 K 血症は不整脈を招来しやすいが、エーテル麻酔による低体温においては不整脈は極めてまれであり、また、低 K 血症は加温とともに回復するので、術中における K 補給は原則として施行しなくともよいと考えられるが¹²⁾、フローゼン麻酔による低体温においては、心筋の被刺激性亢進がエーテルに比較し高度で、心室細動をおこしやすく、したがって、冷却時における K の補給は是非必要であるとされている¹⁴⁾。また、エーテル麻酔による低体温においては、冷却時に尿中 K 排泄は低下しているので、冷却時における低 K 血症の原因は血清 K の細胞内への shift に由来するものであるが、赤血球内 K-shift ではなく、肝臓内 K-shift がその主因と推測されている¹⁵⁾。

Ⅲ 糖代謝

一般に外科侵襲に伴う糖代謝異常は血糖の増加、耐糖能低下およびインスリン分泌抑制など所謂外科的糖尿状態として知られており、この状態の発生には手術侵襲に伴うカテコールアミンの分泌亢進が重要な役割を演じていることは衆知のことである。そこで、血糖インスリンおよびカテコールアミンなどの変動より、低体温に伴う糖代謝異常について述べることにする。ところで、術中および術後における糖代謝を観察するには、輸液などによる外因性糖投与の影響を除外する必要がある。本法による開心術においては、冷却時 6% hydroxyethyl starch (HES) および 0.5% xylitol を使用し、加温時には 0.5% xylitol および acid-citrate-dextrose 保存血 (ACD 血) を使用しているが、5~10ml/kg の HES および xylitol では血糖値の著明な増加は認められない。しかし、ACD 血輸血後の血糖値はその輸血量にもよるが多少の増加は否定できない。低体温下開心術においては、血糖は図 4 のごとく、冷却とともに増加し、最低温よりもむしろ加温 30°C で最高値を示し、以後は漸減するようである。この高血糖も多くの場合 250mg/dl 以下にとどまることが多く、また冷却前の値はエーテル麻酔の影響により空腹時にもかかわらず、すでに 100mg/dl 前

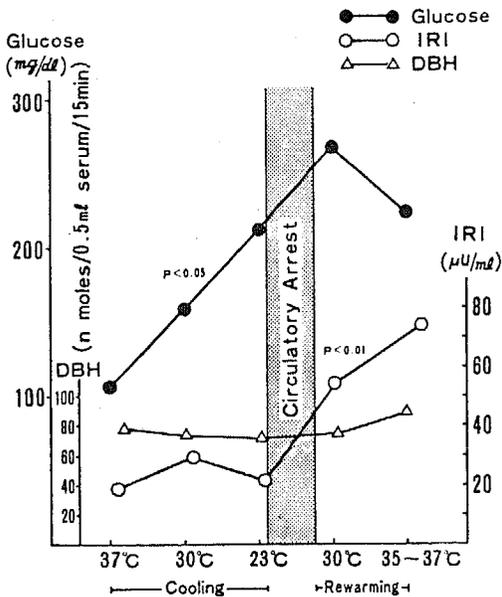


図 4 表面冷却低体温下開心術における糖代謝

後の値を示している。immunoreactive insulin (IRI) は冷却時有意の変動を示さないことが多く、加温時より漸次増加し、加温終了時には冷却前値の 3~4 倍の値を示している。すなわち、加温による生体の代謝亢進とともにインスリン分泌は亢進し、同時に高血糖の低下を招来するものと考えられる。dopamine- β -hydroxylase (DBH) は dopamine から norepinephrine を生成する酵素で、交感神経終末の貯蔵濃胞および副腎髄質のクローム親和細胞内に存在し、norepinephrine と一定の量的相関関係を保って血中に遊離してくるものであり¹⁶⁾、カテコールアミンの変動を反映するとともに、交感神経の機能状態を評価しうる一指標と考えられている¹⁷⁾。従来、インスリン分泌に関連するカテコールアミンの変動については、低体温法のとくに冷却過程においては、カテコールアミン分泌は抑制された状態にあるとされているが¹⁸⁾、血清 DBH は冷却時および加温時を通じて不変で、一般の外科侵襲時にみられるように、カテコールアミン分泌亢進にもとづくインスリン分泌抑制は考えられず、冷却時におけるインスリン分泌の抑制機序としては、低温による膵内分泌機能の一時的低下が最も考えられる所見である¹⁹⁾。以上の所見より冷却時および加温時を通じてグルコース投与は避けるべきであるが、冷却時における glucose-insulin-kalium (GIK) 投与は考慮すべき合理的の処置と考えられる。しかしながら、加温時には血清 K も正常に復し、インスリン分泌はむしろ増加しており、血糖値も正常化傾向を示すので、加温過程における GIK の必要性に関しては見解の分かれるところであるが、一般に全経過を通じてインスリン投与により細胞内糖利用を促進すれば、細胞内アンドロースの改善に役立つと考えられる。

Ⅳ 脂質代謝

低体温はいうまでもなく組織代謝を低下させ、hypoxia に対する組織の耐性増強を目的としているが、このような代謝の低下した状態において、生体のエネルギー代謝に重要な役割を演ずる脂質代謝の変動を把握することは、その対策にも関連して重要な問題であるが、未だ統一の見解には達せず、さらに、開心術による手術侵襲がその病態の解析を一層複雑化している。一般に血漿脂質は中性脂肪、燐脂質、コレステロール、コレステロールエステルおよび遊離脂肪酸の型で存在している。この遊離脂肪酸のうち非エステル型脂肪酸 non-esterified fatty acids (NEFA) は血漿脂質

の約5%にすぎないが、生体内の各組織に最も利用されやすい重要なエネルギー源である。手術侵襲に伴う血漿 NEFA の変動に関しては、血漿 NEFA は特有の変動を示さないとの見解もあるが²⁰⁾、一般にはストレスが lipid mobilizer なり、中性脂肪からの NEFA への変換が活発となって NEFA の血中濃度が増加すると考えられている²¹⁾²²⁾。ところで、低体温においては、従来、ヘパリン非使用下では低体温でも血漿 NEFA は不変であるとする見解²³⁾、とヘパリンを使用する低体温下開心術においては、最低温時に血漿 NEFA は著明に増加するとの見解があった²⁴⁾。一般に低体温下開心術においては、自律神経遮断剤および冷却などの影響による脂質利用の低下により、血漿 NEFA は著しい変動を示さないと推測されるが、これに反し図5のごとく、冷却30°Cまでは一定の変動を示さないが、最低温で著明な増加を示し、この増加は加温時には急速に低下して正常化する所見が認められた。すなわち、冷却時には NEFA 利用の低下により血漿 NEFA の増加が示唆されるが、前述した冷却時における血糖の増加所見よりみて、Randle²⁵⁾らの glucose fatty acid cycle あるいは Gordon²⁶⁾らの caloric homeostasis などの概念とは全く相反する所見である。最近、この急激な血漿 NEFA の増加に関しては、ヘパリン投与も重要な役割を演じていると考えられている。すなわち、ヘパリンにより血漿リポ蛋白リパーゼの活性が賦活されて血中の中性脂肪の加水分解が亢進し、血漿 NEFA の増加を招来するものである²⁷⁾。しかしながら、血漿総脂酸構成比の変動よりみて、冷却時のオレイン酸がとくに増加する所見はな

く、組織脂肪からの NEFA の遊離は否定的である。術後における血漿 NEFA は術後24時間で再び増加し、以後は漸減し術後5~6日ではほぼ術前値まで低下するのが通常であり、これらの変動は一般の外科侵襲に伴う血漿 NEFA の変動と同様である。

NEFA 以外の血漿総脂酸、総コレステロール、中性脂肪および磷脂質などの変動は、図5のごとく、冷却とともに低下し、加温とともに再び増加して前値に復する所見を示し、また、これら脂質を加算した総脂質に対する各脂質の変動を%で表現すると、中性脂肪の減少が最も著明である。一般に外科侵襲時においては、血漿中性脂肪はその侵襲の程度に応じて増加するとされている²⁰⁾。教室の成績²⁸⁾では、血漿中性脂肪は術中軽度低下する所見を示しており、多少所見の相違が認められるが、低体温下開心術におけるような著明な低下は認められない。ところで、冷却時における脂質とくに血漿中性脂肪低下の原因としては、肝からの脂質放出の減少および肝における脂質蓄積が重要な役割を演じているものと推測されている²⁷⁾。すなわち、血漿 NEFA 以外の脂質の低下には、冷却に由来する肝の一時的機能低下も重要な役割を演じていると考えられるので、術前に肝機能障害のある症例では、これら血漿脂質の変動が一層増強されるものと考えられるが、その臨床的意義に関しては未だ不明な点が多い。術後におけるこれら血漿脂質は、術後24時間で一時的に低下し、以後漸増し術後3乃至4日で前値する所見は、一般の外科侵襲時に認められる所見と同様であり、とくに術後24時間における血漿 NEFA の増加と血漿中性脂肪の低下は手術侵襲に伴う脂質変動に共

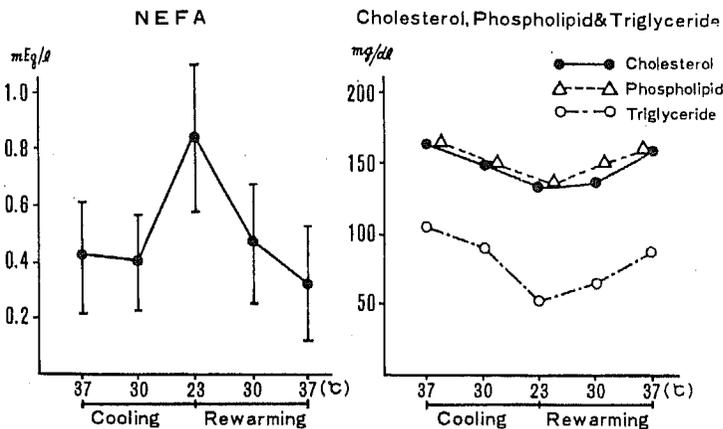


図5 表面冷却低体温下開心術における血漿脂質の変動

通した所見である。

脂質はエネルギー源として重要であるとともに、細胞機能にも重要な意義を有し、細胞基底膜やミトコンドリアおよびマイクロゾームの膜構成に不可欠脂酸が重要な役割を演じている。低体温下開心術においても城谷²⁹⁾、Saito³⁰⁾らは不可欠脂酸の術前投与を積極的に行うことによって、心筋および組織の hypoxia に対する耐性を増大させ、心室細動発生閾値を著明に上昇させると報告している。また、先天性心疾患児には、不可欠脂酸のリノール酸の低下が認められるとされているが²⁴⁾、一般に低体温下開心術は血漿総脂酸構成比には著しい影響をおよぼさないと考えられる²⁷⁾。

V ホルモン変動

1) 成長ホルモン：ヒト成長ホルモン (HGH) は成長促進作用のみならず脂肪および糖代謝にも密接に関係し、血漿 NEFA の増加、脂酸利用の促進および糖消費の抑制などの作用をもつとされている。また、ストレスおよび手術侵襲は HGH を増加させるとする見解が支配的である。すなわち、手術侵襲はカテコールアミンの分泌をうながし、血糖を上昇させるのみならず HGH を増加させてインスリン分泌を抑制し、糖および蛋白の消費を抑制するものである。一方、寒冷刺激では HGH は増加せず、復温時に増加するとされているが、低体温下開心術においては、HGH は冷却時には低下し、加温時に増加するとするもの³¹⁾、あるいは常温下外科手術におけると同様に増加するとする報告³²⁾などがあり、さらに、その変動機序および糖や脂肪代謝などとの関連についても未だ不明の点が多い。

2) 副腎皮質ホルモン：ストレスあるいは手術侵襲が視床下部の corticotropin releasing factor (CRF) を介して下垂体の ACTH の分泌を増加させ、副腎皮質ステロイドの分泌を亢進させることは広く認められている。また、エーテル麻酔が血漿遊離 17-OHCS 濃度を増加させることは、すでに 1950 年後半より報告されており、その後エーテルは hypothalamus-pituitary adrenal axis を刺激して、血中 ACTH を上昇させ副腎皮質機能を亢進せしめるとする考えが支配的となった³³⁾³⁴⁾。ところで、低体温の血中 cortisol におよぼす影響に関して、Swan³⁵⁾はエーテル麻酔下低体温においては、血中 cortisol の軽度増加をみるが、手術侵襲がさらに加わってもその後の増加は認

められないと報告し、岡³⁶⁾は末梢血中の血漿遊離 17-OHCS は低体温時にも比較的高値を保つとのべ、岡田³¹⁾はエーテル麻酔による単純低体温下開心術において、血中 cortisol は冷却とともに漸増すると報告している。一方、滝口³⁷⁾はエーテル麻酔下低体温法による開心術において、副腎皮質機能亢進の所見は認められず、その原因として trifluromazine による前投薬の影響をあげている。このように未だ統一の見解の得られぬ理由として、自律神経遮断剤使用の有無、冷却法の相違 (表面冷却か中心冷却か) および開心術か非開心術かなどの関与が考えられる。自律神経遮断剤使用エーテル麻酔による低体温下開心術においては、図 6 のごとく、冷却とともに血中 ACTH は漸増するが、血漿 cortisol は不変で加温とともに増加している。さらに、副腎からの cortisol 分泌は冷却とともに減少することが実験的に立証されているが、血漿 cortisol が不変であるのは肝における代謝率の低下に由来するものと考えられる。ACTH テストについてみると、冷却時には ACTH 刺激によっても血漿 cortisol 値の増加は認められず、また、加温から復温時においても ACTH テストよりみて副腎機能は未だ充分には術前値に復していない所見が認められた。したがって、加温過程におけるステロイド投与は、不十分な副腎機能をカバーする意味において臨床上有意義と考えられる³⁸⁾。

3) 甲状腺ホルモン：寒冷と pituitary-thyroid axis との関係は 1916 年 Cramer の研究以来多くの報告があり、動物においては下垂体甲状腺系は寒冷によって刺激され、初期には血中 TSH³⁹⁾ および free thyroxine⁴⁰⁾ の増加が認められるとされてきたが、ヒトにおいては未だ統一の見解は得られていない。その後 Wilber⁴¹⁾ はエーテル麻酔による乳児の表面冷却低体温下開心術において、血漿 TSH の増加することを報告しているが、冷却時における TSH の増加は 7 例中 2 例に認められたのみである。教室の成績⁴²⁾ は図 7 のごとく、血漿 T₄ は冷却前よりすでに高値を示しているが、冷却時には不変で加温時においてもむしろ低下する傾向を示した。T₄ はエーテル麻酔⁴³⁾ あるいはヘパリン⁴⁴⁾ により影響されて増加することが知られており、T₄ の変動は低温の影響と相俟ってその機序は複雑である。一方、血漿 T₃ は冷却とともに低下し、加温とともに再び増加して前値に復している。

TSH は冷却時においては低下傾向を示し、加温とともに増加して復温時にはすでに前値に復している。

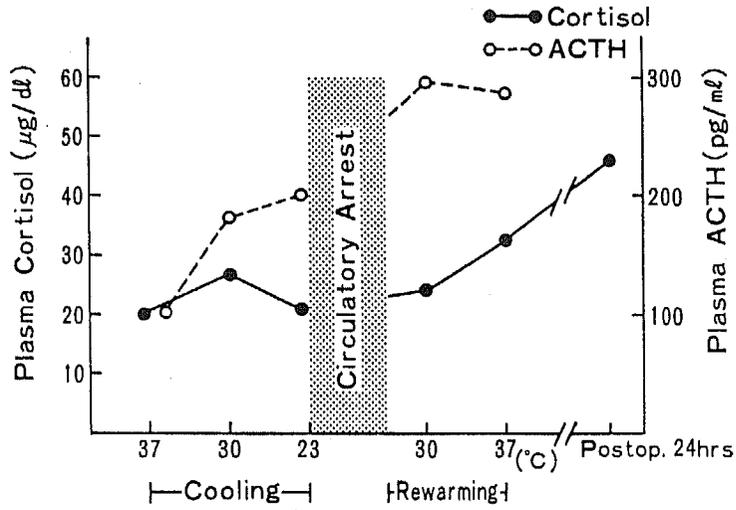


図 6 表面冷却低体温下開心術における下垂体・副腎皮質系の変動

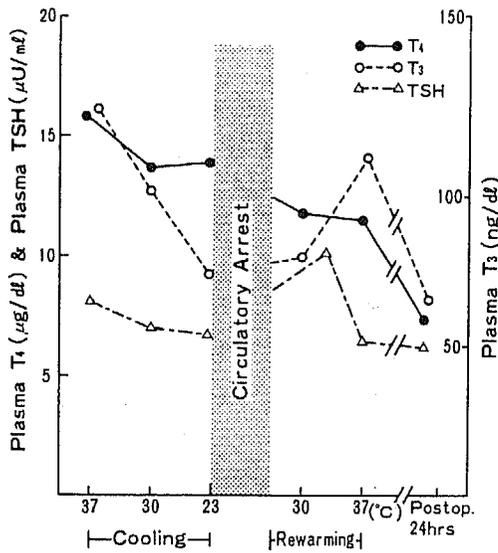


図 7 表面冷却低体温下開心術における下垂体・甲状腺系の変動

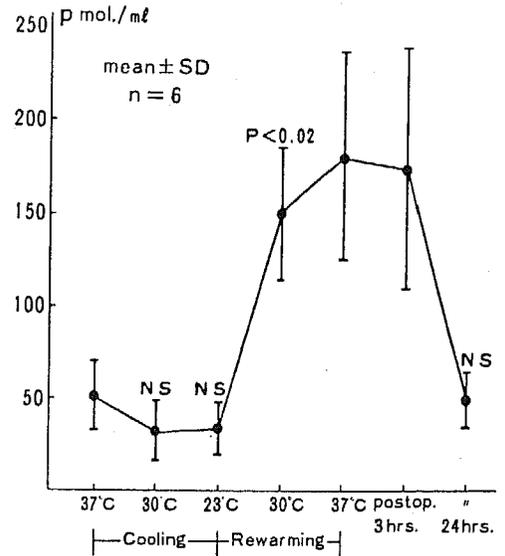


図 8 表面冷却低体温下開心術における血中 cyclic AMP の変動

さらに、血中 c-AMP は図8のごとく、冷却時には低下傾向を示し、加温時には著しい上昇を示した。この変動は加温時における下垂体・甲状腺系の正常化を裏付けている。すなわち、冷却による血漿 TSH の低下傾向とともに血漿 T₃ は低下し、加温時 TSH の増加とともに T₃ も増加し、ついで TSH が前値に復するパターンは、下垂体・甲状腺系には低体温下においてもある程度 feed back 機構が存在していることを示

唆しているが、自律神経遮断剤およびエーテル麻酔の影響、低温に由来する末梢組織ならびに肝の代謝低下などが複雑に関与しており、その本態の究明にはさらに今後の研究が必要である。一般に心筋には二つの adenylyl cyclase 系が存在し、一つは catecholamine により他の一つは T₃ により刺激されると考えられている。低温に伴う下垂体・甲状腺系の変動の臨床的意義は明らかではないが、以上の述べたような低体温下開

心術に伴う下垂体・甲状腺系の変動パターンに異常をきたし、術後も T_3 の低下がつづくことと心筋収縮力を低下させ、術後低心拍出症候群 (LOS) 発生の原因となると考えられるが、この方面の研究は少なく未だ不明な点が多い。

VI 血管作動物質

近年、肺はガス交換のみならず代謝臓器として注目され、とくに、血管作動物質の代謝に重要な役割を演じていることが判明している⁴⁵⁾。ところで、低温においては諸臓器の代謝機能は一時的に低下することが知られているが、低体温下開心術においては目的の最低温を得るまでは、低温に伴う生体の hypoxia をさけるため、心肺機能とくに肺のガス交換能を充分に温存させることが必要である。このような特有用病態における血管作動物質の変動は、肺の代謝機能と相俟って術後 LOS あるいは術後肺合併症に関連する問題である。

1) dopamine- β -hydroxylase (DBH): catecholamine は衆知のごとく pressor effect を有する代表的な血管作動物質で、このうち norepinephrine はその大部分が肺で代謝されることが知られている。DBH は前述したように dopamine から norepinephrine の生成を触媒する酵素で、norepinephrine とともに分泌され、norepinephrine の消長を反映するとともに、交感神経機能の一指標とみなされており、その測定法も簡便で測定値も安定しており、とくに微量のサンプルで頻回に測定可能な利点がある。一般に低体温下開心術においては、自律神経遮断剤およびエ

ーテル麻酔などの影響により血中 catecholamine 値は比較的安定しており、とくに冷却時においては有意の変動を示さず、加温時において増加するとされている¹⁸⁾³¹⁾。DBH 活性もほぼ同様な変動であり、図9のごとく、最低温で低下し加温とともに前値に復しており、本法による低体温下開心術においては、交感神経機能は安定し、とくに冷却過程においては心室細動の発生が極めて少ないことを示唆している。

2) serotonin: serotonin はその90%以上が肺で代謝されて不活性化される血管作動物質で、ヒトにおいては depressor effect を有し、また、肺の血管抵抗を増加させるとされている。低体温下開心術においては図10のごとく、冷却とともに血漿 serotonin は低下し、加温とともに再び増加してくるが、術後は特有用変動を示さず、また、肺高血圧の有無と血漿 serotonin との間には密接な関係は認められない。このように冷却時に血漿 serotonin の減少する機序は単一ではないが、低温による serotonin 産生の低下が重要な役割を演じていると考えられる。すなわち、本法の術中および術後においては、血漿 serotonin の増加は認められず、所謂 serotonin-induced pulmonary injuries⁴⁶⁾⁴⁷⁾の発生も少ないことがうかがわれる。

3) angiotensin II (A II): A II は肺における angiotensin converting enzyme (ACE) により、angiotensin I (A I) より産生される血管作動物質で、その pressor effect は衆知のことである。低体温下開心術においては図11のごとく、冷却とともに A I は増加し、最低温時に最高値を示し、加温とともに漸減するが、図12のごとく、A II も同様に最低温

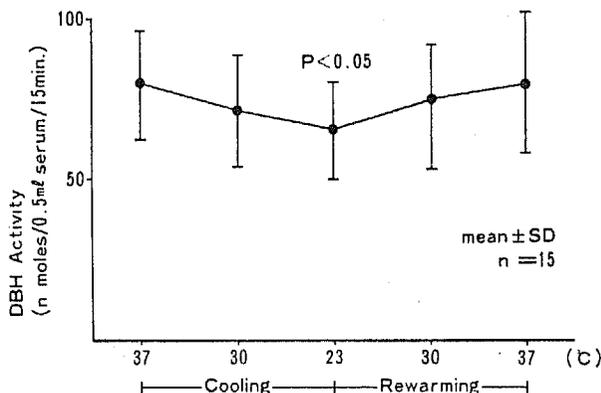


図9 表面冷却低体温下開心術における血清 dopamine- β -hydroxylase (DBH) の変動

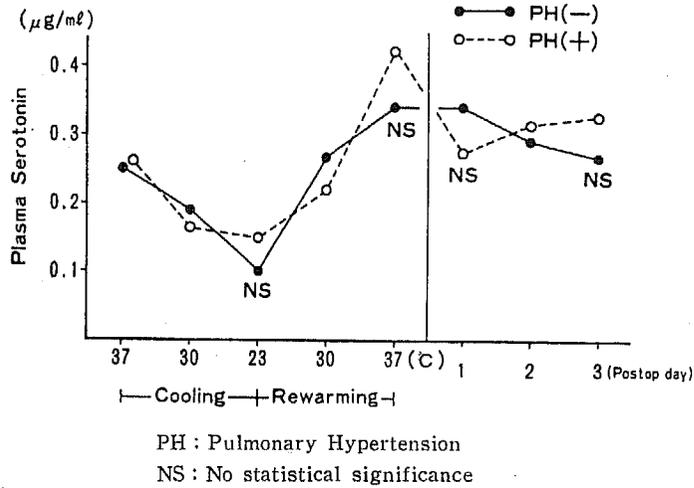


図10 表面冷却低体温下開心術における血漿 Serotonin の変動

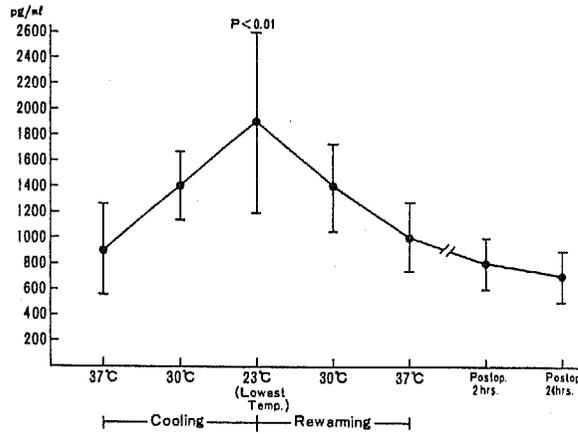


図11 表面冷却低体温下開心術における Plasma Angiotensin I の変動

時に最高値を示し、さらに A II/A I は冷却により有意の低下を示さぬことより、低体温においても肺における A I より A II への変換はよく維持されている。冷却時における A II の増加機序に関しては、冷却に伴う腎血流量の減少、A II の不活性化および血漿 renin 活性の増加などが関与しており、その解明にはさらに今後の研究が必要であるが、以上のべた低体温下における angiotensin 系の変動パターンに破綻を生ずるような病態が発生した場合、術後の一過性高血圧⁴⁶⁾あるいは LOS の発生をみるものと考えられる。すなわち、低体温下開心術中とくに冷却時における血圧維持には、pressor amine としての catecholamine の関

与は少ないが、depressor amine としての serotonin は減少し、さらに angiotensin 系が重要な役割を演じているものと推測される。

renin-angiotensin 系の変動に関連し重要な変動を示す aldosterone は、図13のごとく、冷却により増加し、加温時に最高値を示し以後漸減するが、術後24時間においてもなお高値を維持しており、これらの所見より低体温下開心術においては、術中・術後にかけて体内の水分貯溜をきたしやすく、したがって術後における水分管理の重要性を示唆する所見と考えられる。

単純低体温法による開心術の病態

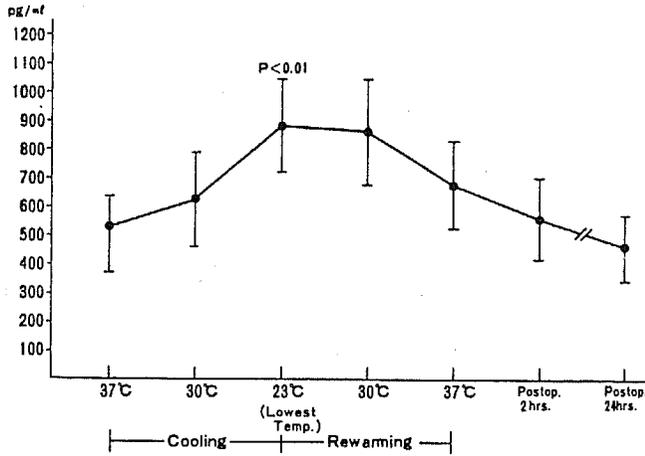


図12 表面冷却低体温下開心術における Plasma Angiotensin II の変動

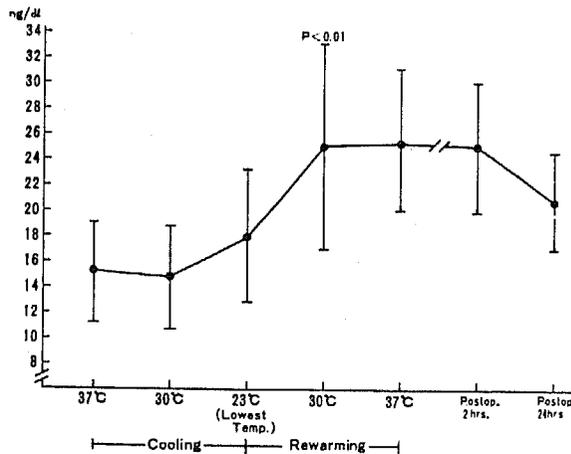


図13 表面冷却低体温下開心術における Plasma Angiotensin II の変動

おわりに

以上、低体温下開心術に伴う代謝変動の概要をのべた。本法においては自律神経遮断剤、エーテル深麻酔、冷却、加温、循環停止および開心術などの影響により、その病態は極めて複雑で、これらの代謝変動を低体温のみの効果とみなすことは困難であるが、冷却に伴う各臓器の一時的代謝機能の低下が代謝変動の要因と考えられる。一方、下垂体のごとく機能低下を示さぬ場合もあり、種々の矛盾した所見が認められるが、復温時にはほぼ正常化するのもその特徴の一つで

あろう。また、これらの代謝変動を代謝異常として扱うか生体の恒常性の一環とみなすべきかなどについても統一の見解はない。いずれにしても、これら特殊な病態を十分に把握することは、本法の臨床応用に際しその安全性を向上させるうえに重要である。

文 献

- 1) Lewis, F. J. and Tauffic, M.: Closure of atrial septal defect with the aid of hypothermia: Experimental accomplishments and the report of one successful case. Surgery,

- 33 : 52-59, 1953
- 2) Swan, H. and Zeavin, I. : Cessation of circulation in general hypothermia. III, Technics of intracardiac surgery under direct vision. *Ann. Surg.*, 139 : 385-396, 1954
 - 3) Okamura, H., Yonezawa, T., Seta, K., Niitu, K. and Wako, H. : Experimentelle und klinische Studien bei Operationen am offenen Herzen unter tiefer Hypothermie mit kardioplegischen Substanzen. *Langenbecks Arch. klin. Chir.*, 297 : 593-633, 1961
 - 4) Horiuchi, T., Koyamada, K., Matano, I., Mohri, H., Komatsu, T., Honda, T., Abe, T., Ishitoya, T., Sagawa, Y., Matsuzawa, K., Matsumura, M., Tsuda, T., Ishizawa, E., Ishikawa, S., Suzuki, H. and Saito, Y. : Radical operation for ventricular septal defect in infancy. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 46 : 180-190, 1963
 - 5) Mohri, H., Dillard, D. H., Crawford, E. W., Martin, W. E. and Merendino, K. A. : Method of surface-induced deep hypothermia for open-heart surgery in infants. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 58 : 262-270, 1969
 - 6) Mori, A., Muraoka, R., Yokota, Y., Okomoto, Y., Ando, F., Fukumasu, H., Oku, H., Ikeda, M., Shirohane, H. and Hikasa, Y. : Deep hypothermia combined with cardiopulmonary bypass for cardiac surgery in neonates and infants. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 64 : 422-429, 1972
 - 7) Kelman, G. R. and Nunn, J. F. : Nomograms for correction of blood PO_2 , PCO_2 , pH and base excess for time and temperature. *J. appl. Physiol.*, 21 : 1484-1490, 1966
 - 8) 志田 寛, 森本雅巳, 井之川孝一, 津金次郎 : 表面冷却低体温下開心術における筋表面 PH の変動. *日小外会誌*, 12 : 603-607, 1976
 - 9) Shida, H. : Pathogenesis and treatment of metabolic acidosis in open-heart surgery under surface-induced deep hypothermia. *Jap. J. Surg.*, 4 : 198-203, 1974
 - 10) Shida, H., Morimoto, M., Inokawa, K. and Tsugane, J. : The role of the liver in the changes of acid base balance and plasma lipids during surface-induced deep hypothermia. *Jap. J. Surg.*, 7 : 139-146, 1977
 - 11) Steenbergen, C., Deleew, G., Rich, T. and Williamson, J. R. : Effect of acidosis and ischemia on contractility and intracellular pH of rat heart. *Cir. Res.*, 41 : 849-858, 1977
 - 12) 志田 寛, 森本雅巳, 菅谷晴彦, 関 竜幸, 井之川孝一 : 単純超低体温下開心術における血清電解質の変動. *胸部外科*, 26 : 723-726, 1973
 - 13) 志田 寛, 森本雅巳, 関 竜幸, 井之川孝一 : 開心術における Mg 代謝の消長. *胸部外科*, 29 : 370-374, 1976
 - 14) 太田喜義, 常本 実, 野口輝彦, 島田宗洋, 井野隆史, 李 雅弘, 岩堀嘉和, 富永 健, 三川 宏, 宮坂勝之, 江本陽子, 吉成道夫 : 表面冷却超低体温ならびに灌流加温法による乳児開心術. *胸部外科*, 26 : 153-167, 1973
 - 15) 浅海秀一郎 : 体外循環ならびに表面冷却低体温時の電解質代謝の研究, 殊に組織内変動について. *日胸外会誌*. 23 : 191-203, 1975
 - 16) Weinshilbom, R. and Axelrod, J. : Serum dopamine- β -hydroxylase activity. *Cir. Res.*, 28 : 307-315, 1971
 - 17) Geffen, L. : Serum dopamine- β -hydroxylase as an index of sympathetic function. *Life Sciences*, 14 : 1593-1604, 1974
 - 18) Mohri, H., Pitts, C., Sands, M. P., Manhas, D. R., Dillard, D. H. and Merendino, K. A. : Effect of surface-induced hypothermia and circulatory occlusion on plasma catecholamine. *Surgery*, 72 : 596-603, 1972
 - 19) Shida, H., Marimoto, M., Inokawa, K. and Tsugane, J. : Studies of lipid and carbohydrate metabolism during surface-induced deep hypothermia with circulatory arrest for open-heart surgery. *Jap. J. Surg.*, 7 : 211-216, 1977
 - 20) Le Veen, H. H., Hiduchenko, K. and Giordano, P. : Circulating lipids in surgical patients. *Arch. Surg.*, 80 : 698-704, 1960
 - 21) Wandstrom, L. B. : Changes in the concentration of unesterified fatty acid, glycerides and phospholipids in human plasma following

- operation. Arch. chir. Scand., 116 : 167-180, 1958
- 22) 木村信良, 柳沢 稔, 中村庸一, 徳永 剛: 外科領域における血中非エステル型脂酸の意義. 外科, 26 : 1733-1740, 1964
- 23) Baum, D., Dillard, D. H., Mohri, H. and Crawford, E. W.: Metabolic aspects of deep surgical hypothermia in infants. Pediatrics, 42 : 93-105, 1968
- 24) 土屋 隆: 単純超低温下開心術における脂質代謝に関する研究, 第一編, 血漿遊離脂酸値ならびに血糖値の変動について. 信州医誌, 20 : 253-268, 1972
- 25) Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N. and Newsholme, F. A.: The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet, 1 : 785-789, 1963
- 26) Gordon, R. S. Jr., Cherkes, A. and Getes, H.: Unesterified fatty acid in human blood plasma. II The transport function of unesterified fatty acid. J. clin. Invest., 36 : 810-815, 1957
- 27) 志田 寛, 森本雅巳, 井之川孝一, 津金次郎, 土屋隆, 関 竜幸: 表面冷却低体温下開心術における血漿脂質の臨床的ならびに実験的研究. 日胸外会誌, 25 : 1451-1458, 1977
- 28) 関 竜幸: 単純超低温下開心術における脂質代謝に関する臨床的並びに実験的研究. 信州医誌, 25 : 212-227, 1977
- 29) 城谷 均, 久山 健, 富岡啓郎, 斎藤惇生, 桑名一雄, 日笠頼則, 兵頭正義, 村山良介, 渋谷欣一, 藤田昌雄: われわれの提唱する低体温麻醉法, 第一編, 基礎編. 麻醉, 10 : 8-24, 1961
- 30) Saito, A.: Experimental and clinical studies on profound hypothermia, -Prevention from ventricular fibrillation. Arch. Jap. Chir., 31 : 132-146, 1962
- 31) 岡田一敏: 単純低体温麻醉の代謝調節機構に及ぼす影響. 麻醉, 25 : 14-23, 1976
- 32) 志田 寛, 森本雅巳, 菅谷晴彦, 土屋 隆, 関 竜幸: 代謝面よりみた単純超低温下開心術の病態. 胸部外科, 27 : 47-53, 1974
- 33) 尾山 力, 齊藤孝成, 磯村俊夫, 鮫島夏樹, 上村友也, 有村 章: 麻醉及び手術侵襲の下垂体-副腎皮質機能に及ぼす影響- 第一編, 血中 ACTH に及ぼす影響. 麻醉, 15 : 134-145, 1966
- 34) 松本文雄, 尾山 力: 各種麻醉剤および手術侵襲の副腎皮質機能におよぼす影響. ホルモンと臨床, 16 : 291-298, 1968
- 35) Swan, H., Jenkins, D., Helmreich, M. L.: The adrenal cortical response to surgery: III. Changes in plasma and urinary corticosteroid levels during hypothermia in man. Surgery, 42 : 202-217, 1957
- 36) 岡 厚: 脳下垂体副腎皮質系の機能よりみた低体温法の研究. 麻醉, 8 : 659-676, 1959
- 37) 滝口雅博, 前田朝平, 佐倉亮爾, 佐藤一雄, 工藤剛: エーテル麻醉下単純低体温法の副腎機能に及ぼす影響. 麻醉, 25 : 866-872, 1975
- 38) 池田 裕, 森本雅巳, 井之川孝一, 津金次郎, 志田寛: 低体温下開心術における下垂体-副腎皮質系の変動. 日本内分泌会誌, 54 : 380, 1978
- 39) Yamada, T., Kajihara, A., Onaya, T., Kobayashi, I., Takemura, Y. and Shichijo, K.: Studies on acute stimulatory effect of cold on thyroid activity and its mechanism in the guinea pig. Endocrinology, 77 : 968-976, 1965
- 40) Yamada, T., Fukuda, H., Takamura, T., Shichijo, K.: Effect of cold on plasma protein-thyroxine interaction in the guinea pig. Metabolism, 18 : 339-347, 1969
- 41) Wilber, J. F. and Baum, D.: Elevation of plasma TSH during surgical hypothermia. J. clin. Endocr. 31 : 372-375, 1970
- 42) 井之川孝一, 森本雅巳, 津金次郎, 池田 裕, 志田寛: 表面冷却超低温下開心術における下垂体および甲状腺機能に関する研究. 日本内分泌会誌, 54 : 340, 1978
- 43) 尾川 力, 松本明知, 工藤 剛, 柴田 晋: 全身麻醉剤の甲状腺-副腎皮質機能に及ぼす影響, 麻醉, 17 : 559-564, 1968
- 44) Bremner, W. F., Taylor, K. M., Baird, S., Thomson, J. E., Thomson, J. A., Ratcliffe, J. G., Lawrie, T. D. V. and Bain, W. H.: Hypothalamopituitary-thyroid axis function during cardiopulmonary bypass. J. thorac.

- cardiovasc. Surg., 75 : 392-399, 1978
- 45) Said, S. E. : Endocrine role of the lung in disease. Amer. J. Med., 57 : 453-465, 1974
- 46) Kusajima, K., Ozdemir, I. A., Webb, W. R., Wax, S. D. and Parker, F. B. Jr. : Role of serotonin and serotonin antagonist on pulmonary hemodynamics and microcirculation in hemorrhagic shock. J. thorac. cardiovasc. Surg., 67 : 908-914, 1974
- 47) Daicoff, G. R., Chaves, F. R., Anton, A. H. and Swenson, E. W. : Serotonin-induced pulmonary venous hypertension in pulmonary embolism. J. thorac. cardiovasc. Surg., 56 : 810-816, 1968
- 48) Taylor, K. M., Morton, I. J., Brown, J. J., Bain, W. H. and Caves, P. K. : Hypertension and the renin-angiotensin system following open-heart surgery. J. thorac. cardiovasc. Surg., 74 : 840-845, 1977

(54. 3. 10 受稿)