

原 著

体外循環下開心術における選択的心冷却法の
臨床的並びに電子顕微鏡的検討

佐藤 晃 森本雅巳 井之川孝一
津金次郎 村山恒幸 小林 克
志田 寛

信州大学医学部第二外科学教室(主任: 降旗力男教授)

CLINICAL AND ELECTRON MICROSCOPIC ASPECTS OF
SELECTIVE CARDIAC HYPOTHERMIA IN OPEN HEART
SURGERY UNDER EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Akira SATO, Masami MORIMOTO, Koichi INOKAWA,
Jiro TSUGANE, Tsuneyuki MURAYAMA, Masaru KOBAYASHI
and Hiroshi SHIDA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. R. Furihata)

Key words: 体外循環 (extracorporeal circulation)
開心術 (open heart surgery)
選択的心冷却法 (selective cardiac hypothermia)
心筋微細構造 (myocardial ultrastructure)

緒 言

体外循環下開心術において、無血静止視野と心筋庇護の問題は、手術の確実性ならびに安全性の面より、重要な問題点の一つである。この為に、種々の開心術補助手段が日常臨床に応用されているが、それぞれ長所および短所を有し、絶対的に他の方法に比して有効である手段は、いまだ確立されていない現状である。

当教室では、昭和49年1月より、心嚢内を冷却生理的食塩水で灌流する選択的心冷却下に大動脈を遮断し、開心術を施行しているが、本稿では、これら症例を、臨床面ならびに心筋の細胞組織学的所見の両面より検討を加えた。

対象および方法

昭和49年1月より昭和50年7月までに、当教室にお

いて、選択的心冷却下に開心術を施行した37例を対象とした。年齢分布は6才から56才にわたり(表1)、うち、男17名、女20名である。疾患別にみると、先天性心疾患10例、後天性心疾患27例で、その各々のうちわけは、表2の如くである。手術方法は、先天性心疾患のうち、心房中隔欠損症の2例は direct closure

表 1 Distribution of Cases

Age (Years)	No. of Cases
0 — 9	1
10 — 19	1
20 — 29	11
30 — 39	8
40 — 49	11
50 —	5
Total	37

表 2 Cases of Operation with the Use of Heart Hypothermia

		No. of Cases		
Congenital Heart Disease	VSD	4	10	
	ASD	2		
	ECD	2		
	Rupture of Valsalva's Sinus	2		
Acquired Heart Disease	MS	9	37	
	MI	3		
	MSI	5		
	AI	4	6	27
		AIS		
	MS+AI	1	4	
	MSI+AIS	2		
MSI+TI+PLSVC	1			

で、他は全例 patch closure を行い、後天性心疾患では、弁置換例は16例で、そのうち、僧帽弁置換10例、大動脈弁置換4例、2弁置換2例であり、その他の症例に対しては、open commissurotomy 9例、valvuloplasty 2例を施行した(表3)。選択的心冷却法は Shumway らの施行している方法に準じて、胸骨正中切開を加えて心臓を露出し、心外膜は縦切開し、その切開縁を、正中切開した皮膚縁に縫合固定する。体外循環下に循環冷却を加え、ほぼ予定温まで食道温が下降した時点で、0°~4°C に冷却した生理的食塩水による心臓内心筋冷却を開始する。ほぼ時を同じくして上行大動脈を遮断し、anoxic arrest とし、無血静視視野下に開心術を施行する。心内操作が終了すると同時に、心冷却は中止し、大動脈遮断を解除し、人工心肺による循環加温を行う。

表 3 Operative Methods (Acquired Heart Diseases)

	No. of Cases
MVR	10
AVR	4
AVR + MVR	1
MVR + TVR	1
Open Commissurotomy	9
Valvuloplasty	2
Total	27

電子顕微鏡の観察では、大動脈遮断後、30分、45

分、90分、の三段階において、心房中隔壁より組織片を採取し、前固定は 2.5% glutaraldehyde、後固定は 1% osmium tetroxide の 2 重固定 (pH 7.4 に調整した cacodylate buffer を使用) を行った。漸高 ethanol 脱水後、EPON 812 に包埋し、超薄切片を作製し、uranyl acetate, lead citrate の 2 重電子染色後、HU-11A 型電子顕微鏡で観察した。

成 績

1. 臨床成績

本法施行時の最低食道温は、26~31°C で、先天性心疾患の平均は 28.6°C、後天性心疾患では 30.0°C であった。また、希釈率は両群共、ほぼ 20% であり、needle thermister により心筋内温度を測定すると、60分および 105 分遮断例において左室壁の温度はそれぞれ 24.6°C および 22.0°C を示していた。

冷却心室細動下に手術を施行した 1 例と、冠灌流を加えた 1 例を除いた 35 例についての動脈遮断時間は、17分から最長 1 時間 45 分におよび、その各時間別症例数の分布は表 4 に示した。大動脈遮断解除後の心蘇生は、これら全例について容易であり、心蘇生不能例は認められなかったが、今回の検討グループ中、術後比較的早期に、大動脈遮断時間 30 分以下で 3 例、81 分、103 分で各々 1 例の計 5 例を失った。これら死亡例とその主たる死因は表 5 の如くであり、このうち、縦隔洞炎を併発して死亡した 2 弁置換例 1 例と、術後急性腎不全で死亡した 1 例の計 2 例は、本法と直接の因果関係を有していないとみて除外すると、本法と一応関連すると思われる死亡例は 37 例中 3 例で、8.1% であり、術後 low output syndrome を来し、その後いわゆる perfusion lung syndrome のため呼吸不全で死亡したものの 1 例、術後心室細動を来し、そ

表 4 Duration of Cross-clamping of the Aorta & Cases of Death

Cross-clamping Time (Min.)	No. of Cases	Cases of Death
<30	6	3
31 - 45	8	0
46 - 60	5	0
61 - 75	7	0
76 - 90	3	1
91 - 105	6	1
Total	35	5

表 5 Cases of Death

	Causes of Death
ASD + MI	LOS & Perfusion Lung Syndrome
Rupture of Valsalva's Sinus	Acute Renal Failure
MS	LOF & VF (Cerebral Damage)
MI	VF (Cerebral Damage)
MSI + TI + PLSVC	Mediastinitis

のため脳障害を併発したものの2例で、これらの症例は術後管理の問題とも関係し、一該に心冷却のみにその原因を求めることは困難であるが、一応今回の検討グループにおける死亡例として取扱った。

2. 電子顕微鏡所見

短時間遮断例(30~45分)では、心筋細胞の核の形、グリコーゲン顆粒の分布状態はほぼ正常に保たれ、細胞間間質にも浮腫等は認めない(図1)。また、糸粒体は、その内部に軽度の空胞形成をみることもあるが、基質濃度の淡明化は全例において観察されなかった(図2)。これにくらべて長時間遮断例(90分以上)では、時に萎縮する核がみられ、核周辺の ground substance が淡明化して、細胞内小器官がまばらに存在し、筋原線維間のグリコーゲン顆粒は減少してくる(図3)。さらに、滑面小胞体は膨化、空胞化し、糸粒体基質の電子密度の低下、cristae の配列の乱れが著明となっている(図4)。なお、いずれの遮断時間例においても、myofibril, intercalated disc には著しい変化を認めず、いわゆる contracted band も見出しえなかった。これら電顕レベルの観察では、各々の細胞によってその変化の程度は異なり、長時間遮断例では、変化の激しい細胞のしめる比率が、短時間遮断例に比べて大となっている印象を受けたが、正常に近い形態を呈する細胞も混在していた。

考 察

体外循環下開心術に際し、無血および静止視野を得る為に、種々の手段が考案され、実際の日常臨床に供されている。しかし、いずれの方法も、程度の差こそあれ心筋細胞に負荷をかけ、その破壊の危険を皆無にせしめた方法は、いまだ開発されていない。電気的心

室細動誘発法は容易で確実な方法といえるが、心室細動そのものは、かえって心筋の酸素消費量を増し、心筋を低酸素状態から防禦する手段たりえない。またこのため、冠動脈遮断法との併用は不可能である。薬剤による心停止や、anoxic arrest により上記目的を達せんとすると、常温下においては間歇的な冠血流回復の必要性が生じてくる。持続的冠灌流下で開心術を行う場合には、繁雑な操作が1つ加わる他に、冠動脈損傷の危険、灌流量、灌流圧のコントロール、冠静脈血吸引による溶血の増加など問題点が多い¹⁷⁾。

Shumway³⁾は、1960年、0°~4°Cの生食水での心臓内灌流による心冷却法は、cardiac anoxiaの期間を延長させると報告し、Lower⁴⁾は1962年、犬の摘出心冷却食塩水に浸漬しておくのみで、7時間の間、不可逆的な虚血性変化から心筋を保護しうることを実証した。また Hufnagle¹⁵⁾は、動物実験で、本法施行後数日から6カ月にわたっての心筋の組織学的検索より、本法施行例に、重要な組織学的変化を認めないと結論した。これらの所見を土台として、臨床的には Hurley⁶⁾らが、1964年に主として先天性心疾患120例に対する本法の応用例を検討し、4例(3.3%)の死亡例を認めたのみで、本法に帰因する死亡例は1例もないとし、局所冷却のみで60分以上、容易に心筋を保護できると述べた。また Griep⁷⁾らは本法の適応を、弁置換術、冠動脈の外科にも拡大し、283例の症例の分析より、大動脈遮断時間90分迄の心筋保護は、本法により充分であるとしている。当科での心冷却下大動脈遮断例は37例で、先天性心疾患、後天性心疾患共に応用しているが、本法に関連しないであろう症例を除いた死亡率は8.1%となった。これら死亡例は、すべて心冷却に起因するものではなく、術後管理の不手際による部分も多いと考えられるが、本シリーズの手術成績は、諸家の報告に比して不良であった⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

本法の心筋組織に及ぼす影響を推測する一指標として、実験的ならびに臨床的に心筋を電顕的に観察する試みは、本邦においても諸施設において行われており、その報告も散見される⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。微細構造上の変化を、sarcolemma の浮腫、グリコーゲン顆粒の減少、細胞内小器官、特に糸粒体の膨化、基質の淡明化 cristae の配列の乱れ、sarcoplasmic reticulum の膨化等に求めているものが多い。また、その組織細胞学的所見より、本法施行時の大動脈遮断可能限界を、おおよそ60分~90分においているが、我々の症例の形態学的検討では、少くも大動脈遮断45分迄は心筋細胞の

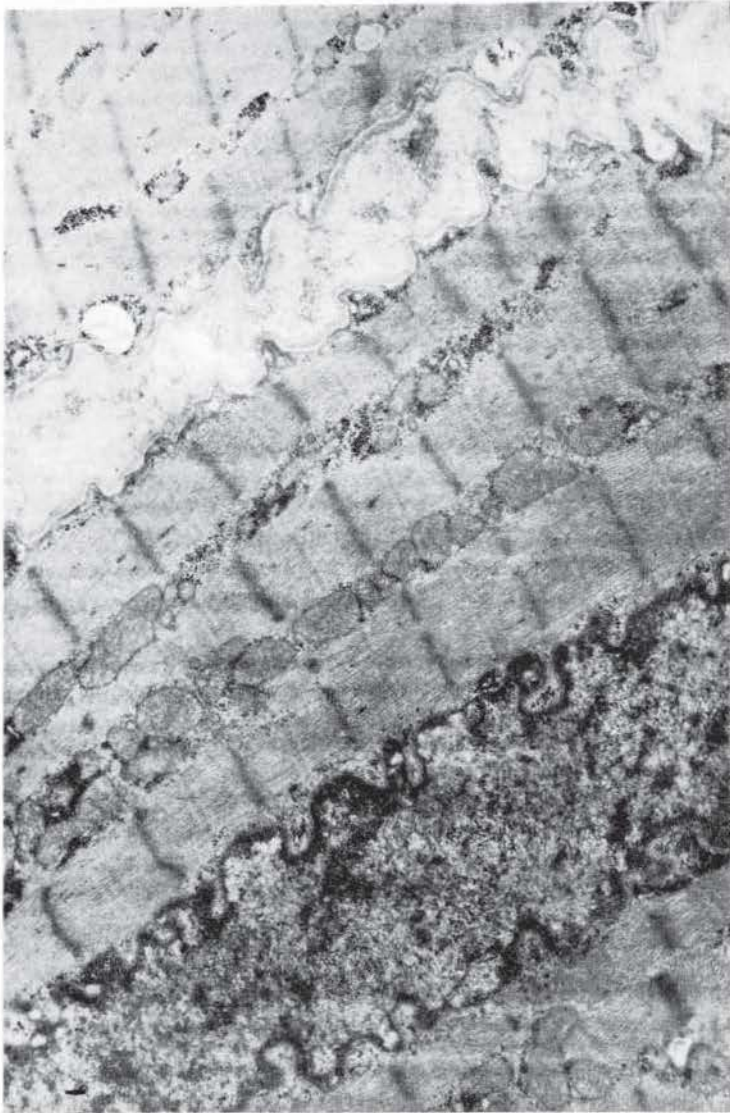


図1 ×10,000 (30分遮断例)

核の形、グリコーゲン顆粒の分布状態はほぼ正常に保たれている。
細胞間間質の浮腫も認めない。



図2 ×30,000 (45度遮断例)
糸粒体基質濃度の淡明化は観察されない。



図 3 ×4,000 (90分遮断例)

萎縮した核と、核周辺の ground substance の淡明化がみられる。
筋原線維間のグリコーゲン顆粒は減少している。

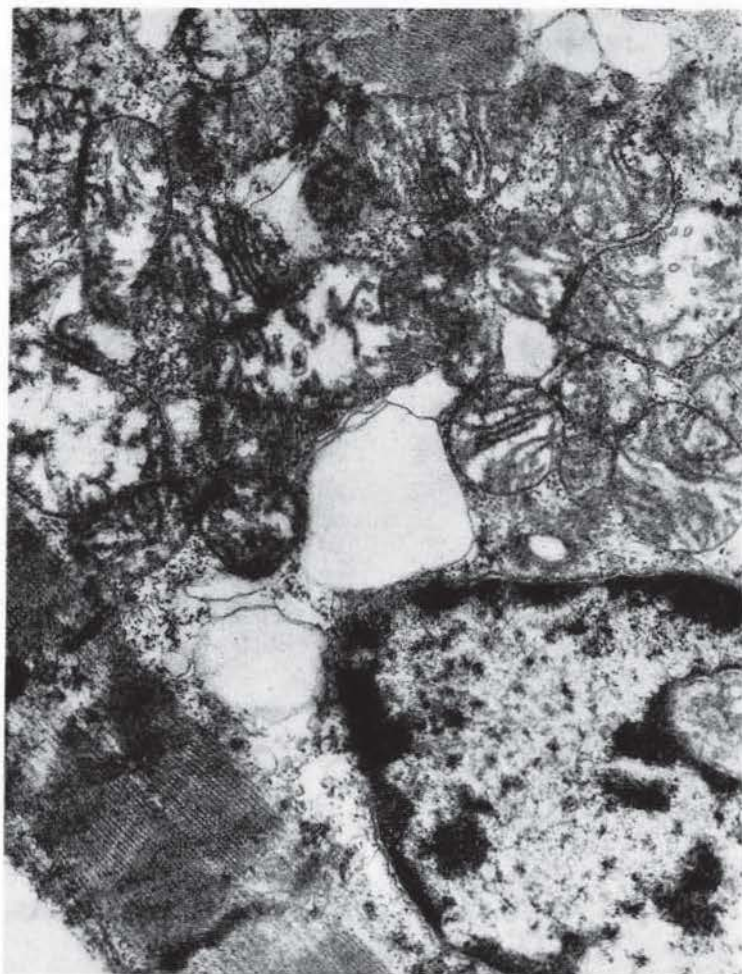


図 4 ×20,000 (90分遮断例)

滑面小胞体は膨化、空胞化している。糸粒体基質の淡明化、cristaeの配列の乱れが著明である。

虚血性変化は著明ではないが、90分例では変性の著しい細胞の出現頻度が多くなっていた。

形態学的に本法を評価するには、本法にとって不可避の心筋内温度較差の問題、それにとまなり sampling の場所の問題を考慮に入れておく必要がある。Bonnabeau¹¹⁾の報告によれば、心室表面が最低温を示し、以下、心室筋層、心室中隔の順に高くなっている。大動脈遮断時間の限界は、最も心筋温の高い部分によって左右されることになるので、本法の心筋細胞保護効果の判定に際しては、その sampling は、最高値を示すであろう場所によらねばならない。我々の標本採取部位は、全例、心房中隔壁であった。また、当科での心筋温度測定の結果では、諸家の報告⁵⁾⁶⁾⁷⁾ほどには低下せず、高値を示しており、本法実施上、特に心筋肥厚例等については、大きな問題点の一つであろうと考えられた。

結 論

昭和49年1月より、昭和50年7月までに当教室において、選択的心冷却法を加えて行った体外循環下開心術症例を対象として、臨床的ならびに電子顕微鏡的検討を加え以下の結論に達した。

選択的心冷却法は、形態学的見地よりみると、少くも大動脈遮断時間45分迄は、心筋細胞の虚血性変化は著明ではないが、90分例では変性の著しい細胞の出現頻度が大きくなる。また、術後早期合併症の出現も、直接に本法との因果関係を証明しえないにしても、安全性の面を考慮すると、冷却中は、左室の心筋温を、ほぼ20°Cに保つ配慮が必要であろうと同時に、遮断時間は90分以内にとどめるべきである。

(本稿の要旨は、第111回中部外科学会総会において発表した。)

参考文献

- 1) Heilbrunn, A. and Zimmerman, J. M.: coronary artery dissection: A complication of cannulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 49: 767-771, 1965
- 2) Ramsey, H. W., de la Torre, A., Linhart, J. W. and Wheat, M. W.: Complications of coronary artery perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 54: 714-718, 1967
- 3) Shumway, N. E. and Lower, R. R.: Topical

cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. *S. Forum*, 10: 563-566, 1960

- 4) Lower, R. R., Stofer, R. C., Hurley, E. J., Dong, E., Cohn, R. B. and Shumway, N. E.: Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours. *Amer. J. Surg.*, 104: 302-306, 1962
- 5) Hufnagel, C. A., Conrad, P. W., Schanno, J. and Pifarré, R.: Profound cardiac hypothermia. *Ann. Surg.*, 153: 790-796, 1961
- 6) Hurley, E. J., Lower, R. R., Dong, E., Pillsbury, R. C. and Shumway, N. E.: Clinical experience with local hypothermia in elective cardiac arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 47: 50-64, 1964
- 7) Griep, R. B., Stinson, E. B. and Shumway, N. E.: Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 66: 731-739, 1973
- 8) 森本重利, 西島早見, 小笠原邦夫, 近藤肇彦, 宇高英憲, 青木克哲, 林 尚彦: 心臓局所冷却法に関する研究 —特に心筋微細構造におよぼす影響について—, *日胸外会誌*, 23: 106, 1975
- 9) 野々山明, 笠原憲二, 福中道男, 佐藤 正, 齊藤幸人, 藤瀬久美子, 田中一穂, 中路忠司, 増田 与, 小谷澄夫, 香川輝正: 開心術における心臓冷却法による心筋保護法について (第2法), 臨床的ならびに実験的研究, *日胸外会誌*, 23: 107, 1975
- 10) 今村洋二, 相馬康宏, 勝木慶一郎, 須田英明, 山本省吾, 井上 正: 開心術における心筋保護の検討 —とくに心臓局所冷却法について—, *日胸外会誌*, 23: 804-805, 1975
- 11) Bonnabeau, R. C., Sterns, L. P., Bilgutay, A., Takahashi, U. and Lillehei, C. W.: Cardiac temperature gradients with various types of cardioplegia during cardiopulmonary bypass. *Surg. Gynec. Obstet.*, 116: 569-575, 1963

(50. 11. 7 受稿)