

中山人間科学振興財団活動報告書 2019 年度国際交流助成（海外渡航）

研究テーマ

新生児ミニブタを用いた超低体温循環停止における周術期脳酸素代謝と MRI 解析

氏名

岡村 賢一 (Visiting Instructor)

留学先

Falk Cardiovascular Research Center, Stanford University Medical Center (California, USA)

【背景】

小児または新生児における先天性心疾患の手術において、心臓と肺の機能を一時的に停止させることを可能とする装置、いわゆる人工心肺装置の使用は必須である。中でも、左心低形成症候群等の大動脈弓部の操作を要する病態では、人工心肺の使用に加えて循環停止という手技を要する。循環停止とは、人工心肺下に体温を目標温度まで冷却し全身の代謝を下げることで全身の循環を完全に停止（循環停止）しても、一定時間であれば全身に血液が巡らない状態を許容できるという手技である。全身の臓器のうち虚血に最も弱い臓器である脳は、37°Cでの循環停止状態で虚血許容時間は約5分とされるが、20°Cまで冷却して循環停止とした場合に脳の代謝は常温の24%まで低下する為、虚血許容時間は約21分（17～24分）まで延長するとされる。近年、手術手技の向上により先天性心疾患の手術における急性期死亡率は改善したが、循環停止を行なった場合に、術後遠隔期の精神神経発達遅延・障害が顕在化するという報告がある。

【目的】

今回、新生児ブタを用いて人工心肺下に温循環停止を実施し、術前後の脳MRIの変化及び脳組織の代謝産物の変化を検証することで術後遠隔期有害事象発生の手がかりを同定することを目的とする。

【方法】

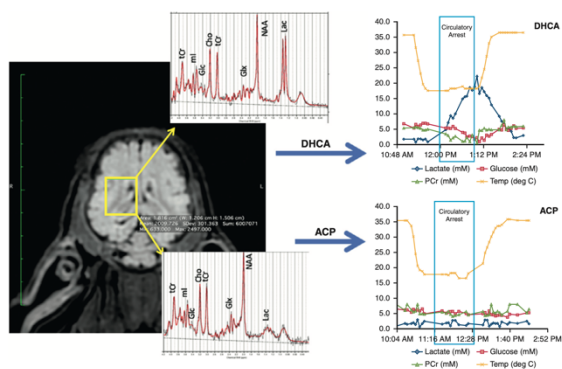
新生児ブタを用いて全身麻酔下に胸骨正中切開を行い、人工心肺を確立し、以下の3群に分類する。

- ① 通常の人工心肺を確立して（上行大動脈送血、右房脱血）18°Cまで冷却し、体循環を停止させ、脳循環は順行性に維持した群(18°C, Antegrade Cerebral Perfusion [ACP])(ACP 群)。
- ② 18°Cまで冷却し循環停止 30分施行した群（Deep Hypothermia Circulatory Arrest, [DHCA])(DHCA 群)。
- ③ 冷却は行わずに 30分間の循環停止(37°C, Circulatory Arrest [CA])を施行した群(CA 群)。

脳MRIでは一般的に脳虚血評価に用いられている Diffusion-weighted imaging と Perfusion-weighted imaging を撮影すると同時に、proton MR spectroscopy を用いて海馬領域（虚血に最も弱いとされる部位）の各種物質の変化を測定する。

【結果】

上記方法におけるACP群とDHCA群は以下の図のごとく海馬領域におけるLactateの変化に大きな差異が現れた。



ACP 群においては Lactate の上昇が軽微である一方、DHCA 群に ACP 群に比べて約 10 倍の上昇を認めた。現在、CA 群のデータ収集と、各群に Glucose や insulin 投与し Lactate に対する影響を測定中である。

【今後の展望】

本研究では、循環停止が脳に及ぼす影響を proton MR spectroscopy を用いた Lactate 上昇を検出することで、脳実質に及ぼす虚血の影響を証明した。今後は、循環停止時の温度を実臨床に即して適宜変化させた上でデータを収集するとともに、Glucose や insulin 投与が Lactate 上昇に及ぼす影響を測定する。これらにより、小児心臓手術における循環停止の手技において、適切な温度管理および薬物的な脳保護の手技が確立されれば、遠隔期の精神発達遅滞や高次機能を下げることなく、小児心臓手術を行うことが可能になると期待される。

【謝辞】

今回の研究留学をご支援いただきました中山人間科学振興財団に心より感謝申し上げます。本研究を遂行するにあたってご指導頂いた Stanford University Medical Center, Dr. Katsuhide Maeda および Dr. Kirk. R. Riemer、今回の研究留学の機会を与えて頂いた東京大学心臓外科・小野稔教授をはじめとする医局の諸先生方に心より感謝申し上げます。そして一緒に渡米し、新型コロナウイルスの影響もある中、異国の地で生活をサポートしてくれている家族に心から感謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) Hanley FL, Ito H, Gu M, Hurd R, Riemer RK, Spielman D. Comparison of dynamic brain metabolism during antegrade cerebral perfusion versus deep hypothermic circulatory arrest using proton magnetic resonance spectroscopy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Oct;160(4): e225-e227.
- 2) Centola L, Kanamitsu H, Kinouchi K, Fuji Y, Ito H, Maeda K, Beckman R, Ma X, Hanley FL, Riemer RK. Deep Hypothermic Circulatory Arrest Activates Neural Precursor Cells in the Neonatal Brain. Ann Thorac Surg. 2020 Mar 30: S0003-4975(20)30433-1.