

## 新生児における大動脈弓再建術時の Isolated Cerebral and Myocardial Perfusion 法の有用性

## Isolated Cerebral and Myocardial Perfusion During Aortic Arch Repair in Neonates

増田 善逸  
石野 幸三  
加藤源太郎  
伊藤 篤志  
浅井 友浩  
栗山 充仁  
大島 祐  
河田 政明  
佐野 俊二

Zen-ichi MASUDA, MD  
Kozo ISHINO, MD  
Gentaro KATO, MD  
Atsushi ITO, MD  
Tomohiro ASAI, MD  
Mitsuhito KURIYAMA, MD  
Yu OSHIMA, MD  
Masaaki KAWADA, MD  
Shunji SANO, MD, FJCC

### Abstract

**Objectives.** To prevent possible neurologic injury after hypothermic circulatory arrest, aortic arch obstruction with cardiac defects is repaired in one stage using isolated cerebral and myocardial perfusion (ICMP). This study investigated serum S-100 protein (S-100) levels in neonates undergoing ICMP.

**Methods.** Between February 2000 and January 2001, 19 neonate patients underwent repair of critical congenital heart defects. Seven of these patients with aortic coarctation ( $n = 3$ ) or interrupted aortic arch ( $n = 4$ ) with ventricular septal defect (ICMP group) underwent primary total repair. An arterial cannula was inserted either into the ascending aorta or into a polytetrafluoroethylene graft which was anastomosed to the innominate artery. During arch repair, a cross-clamp was placed between the innominate and left carotid arteries, and an end-to-end arch anastomosis was performed with cerebral perfusion and heart beating. During ICMP the flow was reduced to maintain a radial artery pressure of 30 - 45 mmHg. The remaining 12 patients underwent complete transposition of great arteries ( $n = 9$ ) or total anomalous pulmonary venous connection ( $n = 3$ ) using a cardiopulmonary bypass (CPB) with flow of 150 - 180 ml/kg/min (control group). Sequential blood samples for S-100 determinations were taken after induction of anesthesia, 30 min after aortic declamping (post-ACC), 30 min after CPB, and 24 hr after CPB.

**Results.** There were no early and late deaths. Neurologic symptoms were not observed in any patients. Mean ICMP time in ICMP group was  $17 \pm 4$  min. In all patients, S-100 showed the highest value post-ACC and then declined with time. There were no differences in S-100 between the groups at any other time point.

**Conclusions.** Selective cerebral perfusion through the innominate artery may be able to maintain brain circulation.

J Cardiol 2001 ; 38(3): 163 - 168

### Key Words

Cardiac surgery      Congenital heart disease (aortic coarctation, interrupted aortic arch)  
Prevention (neurologic injury)      Hypoxia (S-100 protein)

岡山大学大学院医歯学総合研究科 生体制御科学専攻 機能制御学: 〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町2-5-1  
Department of Functional Physiology, Biophysiological Science, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama

**Address for correspondence:** SANO S, MD, FJCC, Department of Functional Physiology, Biophysiological Science, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Shikata-cho 2-5-1, Okayama, Okayama 700-8558

Manuscript received March 2, 2001; revised May 8, 2001; accepted May 24, 2001

## はじめに

超低体温循環停止法の普及により大動脈弓再建を必要とする新生児複合心奇形の手術成績は飛躍的に向上した。一方、遠隔期の精神神経発達障害や大脳細胞の変性など、新生児期完全循環停止の脳への影響が証明されつつある<sup>1)</sup>。近年、大動脈弓再建時に腕頭動脈から片側脳灌流を行う循環補助法が考案され、その有用性が報告されている<sup>2,3)</sup>。我々も大動脈弓再建中の臓器虚血を可及的に回避するため、1996年より片側脳灌流と冠灌流を維持する isolated cerebral and myocardial perfusion (ICMP) 法を行っている<sup>4)</sup>。しかし、片側脳灌流法の脳循環維持効果はいまだ不明であり、同側橈骨動脈圧や対側浅側頭動脈圧、相対的脳血流量・酸素飽和度により灌流量が決定されているのが現状である。

S-100蛋白(S-100)は、1965年、Moore<sup>5)</sup>によって発見された蛋白質であり、1995年、Johnssonら<sup>6)</sup>が開心術後の脳神経合併症と血清S-100との関連について報告して以来、開心術における脳保護手段の有用性が血清S-100を指標として検討されている<sup>7,8)</sup>。

今回我々は、大動脈弓・心内修復術を一期的に施行した新生児と心内修復術のみを行った症例で血清S-100を比較し、ICMP法の脳循環維持効果について検討した。

## 対象と方法

2000年2月-2001年1月に当科で開心根治術を施行した新生児19例を対象とした。全例、家族よりインフォームドコンセントにより同意を得た。ICMP法を用いて大動脈弓と心内奇形を一期的に修復した7例をICMP法群、心内奇形のみを修復した12例を心内修復群とした。診断では、ICMP法群は大動脈縮窄(3例)・大動脈弓離断(4例)複合で、全例心室中隔欠損を合併していた。また心内修復群は完全大血管転位症(9例)、総肺静脈灌流異常症(3例)であった。手術時年齢( $13 \pm 3$  vs  $12 \pm 8$ 日,  $p = 0.22$ )と、手術時体重( $2.9 \pm 0.3$  vs  $2.9 \pm 0.5$ kg,  $p = 0.73$ )に差はなかった。両群とも21-トリソミーの症例はなかった。

麻酔はミダゾラム0.2mg/kg、フェンタニル10 $\mu$ g/kgとパンクロニウム0.2mg/kgにより導入し、全例にメチルプレドニゾロン30mg/kgを静注した。維持には、

フェンタニルのほかイソフルランとミダゾラムを追加した。動脈圧は橈骨動脈(ICMP法群では右側)と大腿動脈よりモニターした。体温は、中枢温として直腸温もしくは咽頭温を、末梢温は皮膚温をモニターした。弓部再建を伴う症例では咽頭温または鼓膜温を追加した。体外循環中より、血管拡張薬としてニトログリセリンやアルプロスタジル(プロスタグランジン)を、血管収縮薬としてメトキサミンを使用した。

体外循環装置は、ローラーポンプ(スタッカート製, CAPS), 膜型人工肺(SORIN製, D902 LiLLiPUT 2), 1/4inch回路(泉工医科工業製, 岡大PSS)からなり、回路内はMAP血, 4.4%アルブミン製剤, マンニトール, 重炭酸, 抗生剤で充填した。また充填に用いるMAP血は, 1Uに対し1,000mlのアセテートリンゲル液で洗浄し, ヘモグロビンが10g/dl以上になるよう濾過した。ICMP法群の2例が腕頭動脈送血, もしくは同部位に吻合したグラフト送血であったほかは, 両群とも上行大動脈送血, 上下大静脈脱血で体外循環を開始した。体外循環灌流量は150-180ml/kg/minに, 平均動脈圧は30-45mmHgに維持した。血液ガスは, スタット法により調整し, 体外循環中のヘマトクリットは30-35%に, 離脱時には限外濾過により40-45%に上昇させた。

大動脈縮窄・大動脈弓離断複合は, 胸骨正中切開で一期的に大動脈弓再建と心室中隔欠損パッチ閉鎖を施行した。大動脈再建時のICMP法をFig. 1に示す。上行大動脈に直接送血カニューレを挿入し体外循環を開始した。弓部3分枝および下行大動脈を可及的広範囲に $\alpha$ 離した後, 動脈管を結紮, 切離した(Fig. 1-左)。左総頸動脈, 左鎖骨下動脈のターニケットを絞め, 腕頭動脈-左総頸動脈間と下行大動脈を鉗子で遮断しICMPとした。体外循環は右総頸動脈と冠動脈の血流を維持するため, 流量は平均右橈骨動脈圧を30-45mmHgに保つように調節した。大動脈縮窄修復は大動脈縮窄部を切除し, 弓部下面と下大動脈を端々吻合した(Fig. 1-中)。そして弓部, 下行大動脈を遮断し, 頸動脈のターニケットを解除し体外循環を再開した。再び上行大動脈を遮断, 心停止下に心室中隔欠損を閉鎖した(Fig. 1-右)。A型大動脈弓離断でも同様の手法で大動脈弓を再建した。大動脈縮窄に弓部低形成を伴っている場合は, 腕頭動脈に端側吻合したPTFE管に送血カニューレを挿入した。まず腕頭動

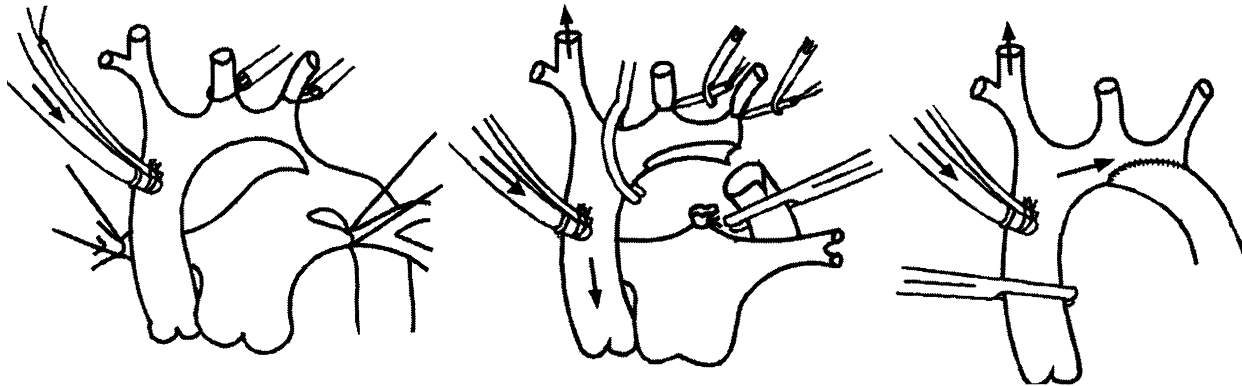


Fig. 1 Isolated cerebral and myocardial perfusion technique  
Left: Cannulation. Middle: Arch repair. Right: After arch repair.

脈・左総頸動脈間に遮断鉗子をかけICMPとし、大動脈の約2/3を吻合した。ここで心停止とし、腕頭動脈起始部のターニケットを絞め、isolated cerebral perfusionにより脳灌流を維持しながら大動脈吻合を腕頭動脈対側まで延長した。

完全大血管転位症に対してはtrap-door法による大血管転換術を行い、新肺動脈の再建には自己心膜を用いた。総肺静脈灌流異常症は体外循環下に共通肺静脈管と左房の吻合を行った。

採血は麻酔導入後、大動脈遮断解除30分後、体外循環終了30分後、24時間後に行い、検体は4℃、3,000回転で10分間遠心分離後、血清部分を30分以内に-80℃で凍結保存、1ヵ月以内に血清S-100を測定した。ウサギ抗ウシS-100抗体をマイクロプレートに固相化し、1%ウシ血清アルブミンでブロッキングした後に、血清サンプルを25℃で2時間反応させた。その後、ペルオキシダーゼ標識ウサギ抗S-100を4℃下で反応させ、ルミノール発光試薬によりペルオキシダーゼ活性を測定した。

両群間の比較はMann-Whitney U検定で、同一群における各測定間のS-100の比較はWilcoxon検定で行った。データは平均±標準偏差で表記し、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

## 結 果

全例生存し、術後神経学的合併症は認められなかった。ICMP法群4例と心内修復群2例で完全循環停止を併用したが、両群平均 $4 \pm 1$ 分であった。両群間に

おいて体外循環時間、体外循環中の中枢温および平均灌流圧に差はなかった( Table 1)。ICMP法群のICMPによる片側脳灌流時間は $17 \pm 4$ 分であった。一方、両側脳灌流時間は両群間で差はなかった( $94 \pm 19$  vs  $122 \pm 24$ 分,  $p = 0.42$ )。

血清S-100は、両群とも麻酔導入後から大動脈遮断解除30分後に有意に上昇し、ピーク値を示した( Fig. 2; ICMP法群:  $0.32 \pm 0.13$  vs  $1.73 \pm 0.56$  ng/ml,  $p < 0.01$ ; 心内修復群:  $0.44 \pm 0.21$  vs  $1.70 \pm 0.38$  ng/ml,  $p = 0.02$ )。両群間でS-100を比較すると、麻酔導入後( $p = 0.23$ )、大動脈遮断解除30分後( $p = 0.83$ )、体外循環終了30分後( $1.10 \pm 0.24$  vs  $1.15 \pm 0.30$  ng/ml,  $p = 0.87$ )、24時間後( $0.23 \pm 0.08$  vs  $0.29 \pm 0.17$  ng/ml,  $p = 0.87$ )で差がなかった。また、全例において麻酔導入後のS-100と日齢に相関はなかった。

## 考 察

腕頭動脈送血による片側脳灌流法は1996年、Asouら<sup>2)</sup>が報告して以来、大動脈縮窄・大動脈弓離断複合の修復術やNorwood手術における大動脈弓再建時の循環補助法として普及しつつあるが、いまだその至適灌流法および脳循環維持効果については検討されていない。Asouら<sup>2)</sup>は中枢温22℃、50 ml/kg/minで腕頭動脈を灌流、そのとき同側撓骨動脈圧と対側浅側頭動脈圧の差が8 mmHgであり、腕頭動脈のみの送血でも両側脳が灌流されている可能性を示している。一方、Pigulaら<sup>3)</sup>は同様の送血法を18℃、15-20 ml/kg/minで行い、脳酸素飽和度と相対的脳血流量からその妥当性

Table 1 Operative data

	ICMP group	Control group	p value
CPB time( min ) □	112 ± 18 □	122 ± 24□	0.42□
Central temperature( °C ) □	26.1 ± 2.0 □	25.6 ± 2.4□	0.64□
Mean perfusion pressure( mmHg ) □	26 ± 15□	32 ± 8□	0.42

Values are mean ± SD. □

ICMP = isolated cerebral and myocardial perfusion; CPB = cardiopulmonary bypass.

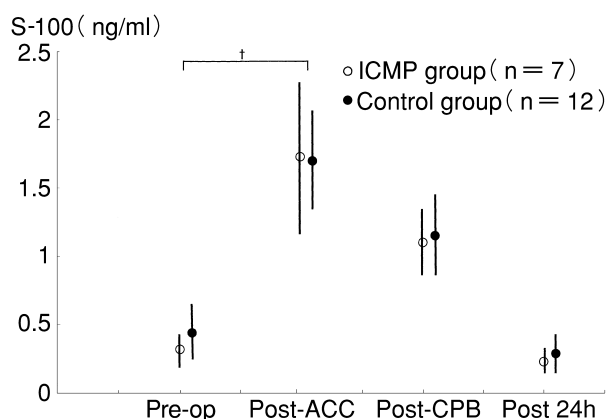


Fig. 2 Changes in serum S-100 protein levels

Values are mean ± SD. † p < 0.05.

Pre-op = preoperative; Post-ACC = 30 min after aortic declamping; Post-CPB = 30 min after CPB; Post-24 h = 24 hr after CPB. Other abbreviation as in Table 1.

を証明している。小児における低体温体外循環中の脳血流量は25 - 32 °Cでは自動調節能が働き、平均血圧が15 - 80 mmHgの範囲で脳血流量は一定に保たれる。しかし、18 - 22 °Cでは自動調節能が消失し、脳血流は血圧に依存するようになる<sup>9)</sup>。今回ICMP法を施行した7例では、平均中枢温26.1 °Cで、同側撓骨動脈圧を30 - 45 mmHgに維持するよう腕頭動脈および冠動脈を灌流(40 - 50 ml/kg/min)したため、脳血流量は自動調節能により一定に保たれていたと考えられる。さらに、ICMP例の血清S-100が通常の体外循環例と同じ変動パターンを示し、また各ポイントで差がなかったことより、ICMPによる片側脳灌流は少なくとも両側脳灌流する体外循環と比較して中枢神経系への影響に関して同等であると考えられる。

S-100は中枢神経系神経膠細胞および神経鞘に局在する分子量21,000のCa結合性蛋白質で、脳神経損傷時に脳脊髄液中および血中に出現し損傷度を反映す

る<sup>10,11)</sup>。成人と同様に、新生児においても体外循環中、不可逆的脳機能障害とは関係なく血清S-100が一過性に上昇する。Lindbergら<sup>7)</sup>やErbら<sup>12)</sup>は、人工心肺終了後でピークとなり、その血清S-100は体外循環時間と相関すると報告している。したがって、体外循環により惹起された炎症性化学物質により未熟な血液脳関門が障害され血清S-100が上昇している可能性がある。本研究の全例において血清S-100は大動脈遮断解除30分後にピークとなった。大動脈遮断解除30分という時間は体外循環の終了時間にほぼ一致していて、従来の報告とも一致する。今回は、ICMPによる片側脳灌流は平均17分であった。左心低形成症候群などICMP時間が長い群での検討が必要と考えている。

血清S-100は成人では測定域以下であるが、新生児では一般に検出可能で出生直後が最も高値である<sup>12)</sup>。その理由は血液脳関門が未熟なため脳から血中にS-100が漏出するためか、あるいは腎機能が未発達なため血清S-100を十分排泄できないためと考えられる。Erbら<sup>12)</sup>は、完全循環停止により血清S-100は非チアノーゼ性心疾患よりチアノーゼ性心疾患でより高値を示すと報告している。これはチアノーゼ性心疾患では低酸素血症により血液脳関門がより未発達である可能性を示唆している。しかし、本研究ではICMP法群は非チアノーゼ性心疾患で、心内修復群はチアノーゼ性心疾患であったが、麻酔導入後を含めて各測定ポイントにおいて差はなかった。これより非チアノーゼ性心疾患であっても平均17分の片側脳灌流においては影響がほとんどない可能性が示唆された。

術後脳神経合併症は本研究のいずれの症例にも認められなかったため、新生児開心術における血清S-100の一過性上昇と不可逆的脳機能障害の関連性は低いと考える。しかし諸家の報告によると、血清S-100が異常高値を示す例では脳神経症状が出現するが、一過性

であること、また痙攣を合併してもS-100が上昇しない例もあることから、新生児における血清S-100の病的意義は不明な点が多い。今後、片側脳灌流の脳循環維持効果に関し、より長時間の片側脳灌流、超低温、チアノーゼの影響を血清S-100を指標としてさらに検討する必要がある。

## 結 語

新生児ICMP施行例における血清S-100は、通常の体外循環例と同じ変動パターンを示し、また各ポイントで体外循環例と差がなかったことより、片側脳灌流は少なくとも両側脳灌流する体外循環と中枢神経系への影響は同等であると考えられる。

## 要 約

目 的: 片側脳灌流と冠灌流を維持するisolated cerebral and myocardial perfusion(ICMP)法を併用し大動脈弓・心内修復術を一次的に施行した新生児(ICMP法群)と通常の体外循環下に心内修復術のみを行った症例(心内修復群)で血清S-100蛋白値を比較し、ICMP法の脳循環維持効果について検討した。

方 法: 対象は2000年2月-2001年1月に開心根治術を施行した新生児19例とした。疾患については、7例のICMP法群は大動脈縮窄(3例)・大動脈弓離断(4例)複合で、全例心室中隔欠損を合併していた。ICMP法とは送血管を上行大動脈もしくは腕頭動脈に吻合したPTFEグラフトに挿入し、大動脈再建時に腕頭動脈と左総頸動脈の間で遮断することで脳灌流と心拍動を維持するものである。ICMP中の流量は平均右撓骨動脈圧を30-45 mmHgに保つように調節した。12例の心内修復群は完全大血管転位症(9例)、総肺静脈灌流異常症(3例)であり、体外循環の総灌流量は150-180 ml/kg/minであった。採血は麻酔導入後、大動脈遮断解除30分後、体外循環終了30分後、24時間後に行った。

結 果: 両群間で体外循環時間、中枢温、平均灌流圧に差はなかった。ICMP群の平均ICMP時間は17 ± 4分であった。S-100は両群ともに麻酔導入後から大動脈遮断解除30分後に有意に上昇し、以後漸減した。両群間のS-100は、各測定ポイントで差はなかった。

結 論: ICMPによる片側脳灌流は両側脳灌流による体外循環と比較し、中枢神経系への影響に関して同程度である可能性を示した。

*J Cardiol 2001; 38(3): 163 - 168*

## 文 献

- 1) Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KCK, Barnes PD, Holmes GL, Hickey PR, Strand RD, Walsh AZ, Helmers SL, Constantinou JE, Carrazana EJ, Mayer JE, Hanley FL, Castaneda AR, Ware JH, Newburger JW: Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1995; **332**: 549 - 555
- 2) Asou T, Kado H, Imoto Y, Shiokawa Y, Tominaga R, Kawachi Y, Yasui H: Selective cerebral perfusion technique during aortic arch repair in neonates. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**: 1546 - 1548
- 3) Pigula FA, Nemoto EM, Griffith BP, Siewers RD: Regional low-flow perfusion provides cerebral circulatory support during neonatal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **119**: 331 - 339
- 4) Ishino K, Kawada M, Irie H, Kino K, Sano S: Single-stage repair of aortic coarctation with ventricular septal defect using isolated cerebral and myocardial perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; **17**: 538 - 542
- 5) Moore BW: A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; **19**: 739 - 744
- 6) Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E: Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; **9**: 694 - 699
- 7) Lindberg L, Olsson AK, Anderson K, Jogi P: Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: A possible new marker for postperfusion cerebral injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **116**: 281 - 285
- 8) Ashraf S, Bhattacharya K, Tian Y, Watterson K: Cytokine and S100B levels in paediatric patients undergoing corrective cardiac surgery with or without total circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **16**: 32 - 37
- 9) Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern FH, Brusino FG, Smith LR, Reves JG: Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants and children.

- Circulation 1989; **80** (Suppl I): I-209 - I-215
- 10) Sindic CJ, Chalon MP, Cambiaso CL, Laterre EC, Masson PL: Assessment of damage to the central nervous system by determination of S-100 protein in the cerebrospinal fluid. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; **45**: 1130 - 1135
- 11) Fagnart OC, Sindic CJ, Laterre C: Particle counting immunoassay of S100 protein in serum: Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. Clin Chem 1988; **34**: 1387 - 1391
- 12) Erb MA, Heinemann MK, Wendel HP, Haberle L, Sieverding L, Speer CP, Ziemer G: S-100 after correction of congenital heart defects in neonates: Is it a reliable marker for cerebral damage? Ann Thorac Surg 2000; **69**: 1515 - 1519