

## 胸部大血管手術と脳保護

—— 選択的脳灌流, 周術期管理と術後中枢神経障害の発生 ——

成田 卓也・山本 文雄・山本 浩史・石橋 和幸・平居 秀和・柳 克祥  
 青山 泰樹・千田 佳史・井上 賢之・鴻巣 正史  
 田中 郁信・田畑 文昌・西塔 毅

秋田大学医学部外科学講座心臓血管外科学分野

(平成 16 年 1 月 13 日受付, 平成 16 年 1 月 23 日掲載決定)

### Brain protection for thoracic aortic surgery

Takuya Narita, Fumio Yamamoto, Hiroshi Yamamoto, Kazuyuki Ishibashi,  
 Hidekazu Hirai, KX Liu, Hiroki Aoyama, Yoshifumi Chida,  
 Yoshiyuki Inoue, Masafumi Kounosu, Fuminobu Tanaka,  
 Fumimasa Tabata and Takeshi Saito

*Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Akita University  
 School of Medicine, Akita 010-8543, Japan*

**Abstract: Background.** We reviewed our experiences in order to analyze the factors causing central neurological dysfunction in thoracic aortic arch surgeries with antegrade selective cerebral perfusion (ASCP).

**Methods.** Between October 2000 and September 2003, 76 patients underwent thoracic aortic surgery with ASCP, comprising 55 men (72.4%) and 21 women (27.6%), ranging in age from 27 to 86 years (mean  $67.8 \pm 10.9$  years). Thoracic aortic lesions were identified as aneurysms in 43 patients (56.6%) and dissections in 33 patients (43.4%). Perioperative factors were analyzed by univariate and multivariate analyse to identify predictors of transient neurological dysfunction (TND).

**Results.** Permanent neurological dysfunction (PND) occurred in two patients (2.6%), as a result of embolism during surgery, and TND in 15 patients (19.7%). Univariate logistic regression indicated that ruptured aneurysm, hypertension, preoperative mean blood pressure, history of neurological disease, and operation time had a significant influence on the indication of TND. Multivariate analysis revealed that ruptured aneurysm, history of neurological disease and operation time were statistically significant predictors of TND.

**Conclusions.** It is suggested that cerebral autoregulation may influence the outcome of TND, and precise blood pressure control might be an important factor for maintaining cerebral perfusion.

**Key words:** thoracic aortic surgery, antegrade selective cerebral perfusion, permanent neurological dysfunction, transient neurological dysfunction, cerebral autoregulation

### はじめに

心臓血管外科手術における術後中枢神経障害の発生

は患者の術後 QOL に著しい障害を与え, 致死的状态に至るケースも少なくない。

特に胸部大血管手術ではこの問題を解決すべく超低

体温循環停止法 (deep hypothermic circulatory arrest; DHCA) や選択的脳灌流 (antegrade selective cerebral perfusion; ASCP), 逆行性脳灌流といった様々な脳保護に関する補助手段が試みられているが完全な解決策は見出されていない。

我々の施設では弓部大血管手術の脳保護法として ASCP を主たる補助手段として採用している。そこで、今回我々は、本法による脳保護法の安全性と問題点を明らかにする目的で、自験例における術後の中枢神経障害の発生状況とその成因について検討した。

### 対象及び方法

2000年10月1日から2003年9月30日までに ASCP を補助手段として用い、弓部全/部分置換術を行った胸部大動脈瘤 43 例 (56.6%) 及び大動脈解離 33 例 (43.4%) の計 76 例を対象とした。年齢は 27~86 (平均  $67.8 \pm 10.9$  歳) 歳, 男性 55 例 (72.4%), 女性 21 例 (27.6%) であった。尚緊急手術症例は 31 例 (40.8%), 感染性 2 例 (2.6%) であった。また術前の合併症については Table 1 に示した。

Table 1 Patient profile

No. of Patients	76 (%)
Disease	
Aneurysm	43 (56.6)
Degenerative	34
(Impending) rupture	8
Pseudo-aneurysm	1
Aortic dissection	33 (43.4)
Stanford: type A	29
Stanford: type B	4
Complications	
Preoperative renal insufficiency*1	6 ( 7.9)
Preoperative liver insufficiency*2	5 ( 6.6)
History of cerebrovascular or neurological disease (n=69, unknown=7)	26 (38.8)
Hypertension	63 (82.9)
Hyperlipidemia	12 (15.8)
Diabetes	8 (10.5)

\*1Cr  $\geq 2.0$  mg/dl, \*2T. bil  $\geq 2.0$  mg/dl or ALT  $\geq 100$  IU/l

## 術 式

### ① 体外循環

術野へのアプローチは胸骨正中切開 75 例 (98.7%), 左前側方開胸 1 例 (1.3%) であった。体外循環を確立する際の送血部位としてはそれぞれ上行大動脈 40 例 (52.5%), 大腿動脈 31 例 (40.7%), 鎖骨下動脈 6 例 (7.8%) であり, また脱血方法としては上下大静脈からの 2 本脱血か, もしくは経大腿静脈右房脱血を用いた。心筋保護液の注入経路は大動脈基部からの注入かあるいは選択的に冠動脈への注入による順行性 (antegrade) と冠静脈洞からの逆行性注入 (retrograde) の両者併用を原則とし, 心筋保護液として cold blood cardioplegia に topical cooling を併用した。また右上肺静脈より左室ベントチューブを挿入した。ASCP 開始時の下半身循環停止時の最低直腸温は  $25^{\circ}\text{C}$  を原則とした。

### ② 脳保護法

ASCP の送血路は 15 Fr の分枝灌流用チューブを大動脈弓部内腔側より腕頭動脈及び左総頸動脈に挿入, ここからの 2 本送血とした。送血温は  $20^{\circ}\text{C}$ , 灌流量は 10 ml/kg/min, 灌流圧は 30~50 mmHg。手術中のモニターとしては, 通常用いる左右いずれかの橈骨動脈に加え, 両側浅側頭動脈圧を用い頭部への送血状況のモニターに使用した。尚 8 例で ASCP 終了時に  $3 \pm 1$  (2~4) 分の上大静脈からの逆行性脳灌流法を行い空気が, 血栓, 粥腫等による塞栓症の予防を行った。この時の送血温は  $20^{\circ}\text{C}$ , 灌流量は 350~400 ml/min, 灌流圧は 10~15 mmHg であった。

### ③ 弓部再建方法

弓部全置換術 35 (46.1%) 例, 弓部部分置換術 28 (36.8%) 例, patch 閉鎖術 9 (11.7%) 例, open-stent 内挿術 1 (1.3%) 例, patch 閉鎖術 + open-stent 内挿術 3 (3.9%) 例であった。併施手術については Table 2 に示した。また, 手術時間  $424 \pm 122$  (255~1,115) 分, 体外循環時間  $169 \pm 45$  (91~388) 分, 選択的脳灌流時間  $59 \pm 27$  (10~137) 分, 最低直腸温は  $23.6 \pm 1.5$  ( $19.7 \sim 23.5$ )  $^{\circ}\text{C}$  であった。

### 術後中枢神経系合併症の定義

術後の中枢神経障害の評価を Ergin ら<sup>1)</sup> の分類を参

Table 2 Combined Operation and Other Techniques

	No. of Patients	%
Combined Operation		
CABG	11	(14.5)
AVR	5	( 6.6)
AVR+MVR	1	( 1.3)
TAP	1	( 1.3)
ASD closure	1	( 1.3)
Generator exchange	4	( 5.3)
Thrombectomy	1	( 1.3)
Other Techniques		
Bentall type	3	( 3.9)
Elephant trunk	2	( 2.6)
Freestyle	1	( 1.3)

CABG, coronary artery bypass grafting; AVR, aortic valve replacement; MVR, mitral valve replacement; TAP, tricuspid annuloplasty; ASD, atrial septal defect

考に次のように定義した。すなわち、(a) 精神障害 (例: 抑うつやせん妄など) と、(b) 器質性障害 (例: 痙攣, 運動麻痺, 及び知覚障害など) を発現様式により以下の2群に分けた。

① 一過性脳障害 (transient neurological dysfunction; TND)

- ・術前認めなかった中枢神経障害が術後出現したが、その後の経過の中で消失
- ・術前より認めていた中枢神経障害が術後一時的に増悪したがその後の経過の中で消失

② 恒久的脳障害(permanent neurological dysfunction; PND)

①で挙げた症状がその後の経過の中でも消失または改善しないもの。また、画像診断上新たに出現した器質性障害(例えば脳出血や脳梗塞)もこの範疇に含む。

尚、大血管手術における対麻痺は前脊髄動脈の虚血により発生するため、ASCP中の下半身循環停止中も極度の虚血状態となれば生じる可能性が示唆されるが、今回の主たる検討目的とは若干意味合いが異なること、さらに対象症例中に認められた4例(5.3%)はいずれも大動脈解離の症例であり、主に前脊髄動脈の偽腔起始による血流低下や、手術でのentry閉鎖による虚血等術式に起因するものと考えられ、さらにこれらの症例はMRIでいずれも前脊髄動脈領域の梗塞が

確認されたことから、検討項目から除外した。

### 統計学的解析

周術期TNDの発生に影響を及ぼした要因を明確化するため、Table 4に示す如く術前・術中・術後の様々な因子について $\chi^2$  test, Fisher's exact test, unpaired two-tailed t-testを用い単変量解析にて検討した。その内p値が0.05以下のものを選択し、続いてlogistic regression解析を用いて多変量解析を行った。連続変数に関しては平均±標準偏差値で示し、危険率(p値)で0.05以下を有意とした。

またPNDについては症例が2例のみのため統計学的解析は行っていない。

### 結 果

#### ① 死亡

30日以内の手術死亡は1例(1.3%)で、急性大動脈解離による緊急手術症例であった。術後全身に及ぶshower embolismにより多発性脳梗塞、腸管虚血、腎不全、及び下肢急性動脈閉塞を併発しMOFにて第3病日に死亡した。入院死亡は2例(2.6%)で、1例が第32病日に胸部の大動脈瘤破裂で、他の1例は第128病日に呼吸不全で死亡した。この2例はひとたび術後急性期から脱出し、その死亡原因も今回の分析内容とは無関係と考えられた事から対象に含めることとした。

#### ② 術後中枢神経障害

〈PND〉 PNDは2例(2.6%)に認められ、1例は上記手術死亡例である。術後深昏睡状態となりCTにて右大脳半球の広範な梗塞像を認めた。他の1例は右網膜中心動脈分岐部閉塞による視力低下を示した。これらはいずれも緊急手術症例であり、その原因は発症機序から判断してembolismが疑われた。

〈TND〉 器質性脳障害は3例(3.9%)に認め、痙攣の2例はいずれも術後後遺症を残すことなく退院した。残る1例は陳旧性脳梗塞の症例であり術前から右下肢麻痺を呈しており、術後一過性に症状の増悪を認めたが、術前状態に復し退院した。

精神障害は12例(15.8%)で、不穏、見当識障害、幻覚、性格変化等の譫妄や痴呆の一時的増悪を9例に、覚醒の遅延を3例に認めた (Table 3)。

Table 4 に示す如く、単変量解析により TND の発生因子を検討した。術前因子については入院時高血圧を呈した症例 ( $p=0.031$ )、術前平均血圧 ( $p=0.043$ )、術前脳・中枢神経疾患を有する症例 ( $p=0.012$ )、動脈瘤破裂症例 ( $p=0.018$ ) でいずれも TND 非発生群との

間に有意差を認め、これらは TND 発生の有意な因子と考えられた。しかし、年齢 ( $p=0.055$ )、性別 ( $p=0.150$ )、緊急症例 ( $p=0.337$ ) 等では有意差を認めなかった。術中因子としては手術時間が 400 分を越えたもので有意差 ( $p=0.037$ ) を認めたが、一方で選択的脳灌流時間 ( $p=0.101$ )、体外循環時間 ( $p=0.912$ )、送血部位 ( $p=0.462$ )、neck vessels の再建の有無 ( $p=0.446$ )、術中平均血圧 ( $p=0.613$ ) においては有意差を認めなかった。また Fentanyl の使用量 ( $p=0.937$ ) や Midazolam ( $p=0.517$ )、Propofol ( $p=0.840$ ) などの麻酔・鎮静剤の種類や量による影響も認めなかった。術後因子では、術後平均血圧 ( $p=0.315$ ) を含め、特に TND 非発生群との間に有意差を認める因子は認めることはできなかった。

Table 5 に示す如く、多変量解析では動脈瘤破裂症例 (odds ratio, 22.78;  $p=0.023$ )、術前脳・中枢神経疾患を有する症例 (odds ratio, 4.52;  $p=0.046$ )、手術時間が 400 分を越えた症例 (odds ratio, 6.03;  $p=0.045$ ) が独立した予測因子であった。

なお、TND 発生例で入院時及び覚醒時の電解質等の内分泌・液性因子に極端な異常値を示す症例はなかった (Table 6)。

Table 3 Postoperative Mortality and Neurological Complications

	No. of Patients	%
<i>Mortality</i>		
In hospital death	3	( 3.9)
MOF	1	( 1.3)
Rupture	1	( 1.3)
Respiratory failure	1	( 1.3)
<i>Morbidity</i>		
PND	2	( 2.6)
TND	15	(19.7)
Organic disorder	3	( 3.9)
Mental disorder	12	(15.8)
Paraplegia/Hemiparaplegia	4	( 5.3)
MOF, Multiple Organ Failure		

Table 4 Univariate Analysis for TND  
① Preoperative Factors

<i>Factors</i>	TND (+) ( <i>n</i> =15)		TND (-) ( <i>n</i> =59)		<i>p</i> value
	(% )		(% )		
Age; 75 years <	7	(46.7)	11	(18.6)	0.055
Sex					
Male	11	(73.3)	42	(71.2)	0.150
Female	4	(26.7)	17	(28.8)	
Emergency	8	(53.3)	21	(35.6)	0.337
Degenerative aneurysm	6	(40.0)	27	(45.8)	0.912
(Impending) ruptured aneurysm	5	(33.3)	4	( 6.8)	<u>0.018</u>
Aortic dissection	4	(26.7)	28	(47.5)	0.147
Cardiac ejection fraction; $\leq 50\%$	2	(15.4) †2	4	( 8.7) †3	0.853
Renal insufficiency*1	2	(13.5)	4	( 6.8)	0.764
Liver insufficiency*2	1	( 6.7)	4	( 6.8)	0.575
Hypertension on admission*3	3	(20.0)	1	( 1.7)	<u>0.031</u>
Mean blood pressure (mmHg)	97±20	—	86±13	—	<u>0.043</u>
History of hyperlipidemia	4	(26.7)	8	(13.6)	0.402
History of diabetes	4	(26.7)	4	( 6.8)	0.080
History of cerebrovascular or neurological disease	10	(66.7)	16	(30.8)	†7 <u>0.012</u>

Table 4  
② Intraoperative Factors

Factors	TND (+) (n=15)		TND (-) (n=59)		p value
	(%)		(%)		
Total Operation Time; 400 min<	12	(80.0)	27	(45.8)	0.037
Cardiopulmonary Bypass Time; 170 min<	6	(40.0)	27	(45.8)	0.912
Selective Cerebral Perfusion Time; 60 min<	10	(66.7)	23	(39.0)	0.102
CPB perfusion via the Femoral Artery	5	(33.3)	24	(40.7)	0.462
Reconstruction of Neck Vessels	8	(53.3)	25	(42.4)	0.446
Mean pressure during operation (mmHg)	62±8	—	62±6	—	0.947
Dosage of Fentanyl (μg/kg)	27±12	—	†1 27±14	—	†1 0.937
Propofol	1	( 7.1)	†1 1	( 1.7)	†1 0.840
Midazolam	6	(42.9)	†1 33	(56.9)	†1 0.517
Propofol & Midazolam	7	(50.0)	†1 24	(41.4)	†1 0.776
Concomitant AVR	1	( 6.7)	10	(16.9)	0.553

Table 4  
③ Postoperative Factors

Factors	TND (+) (n=15)		TND (-) (n=59)		p value
	(%)		(%)		
Renal Insufficiency* <sup>1</sup>	8	(53.3)	26	(44.1)	0.724
Serum Creatinine (mg/dl)	2.4±1.2	—	1.9±1.0	—	0.077
Blood Urea Nitrogen (mg/dl)	38±15	—	38±13	—	0.827
Liver Insufficiency* <sup>2</sup>	5	(33.3)	29	(49.2)	0.419
Serum Bilirubin (mg/dl)	1.8±0.7	—	2.2±1.5	—	0.177
Serum Transaminase (IU/l)	70±153	—	48±85	—	0.602
Mean blood pressure (mmHg)	68±7	—	†2 67±8	—	0.315
Cardiac Index in Aw* <sup>4</sup> <2.0 ml/min/m <sup>2</sup>	2	(13.5)	3	( 5.1)	0.575
SvO <sub>2</sub> in Aw<65%	4	(26.7)	10	(16.9)	0.625
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> in Aw<300	9	(60.0)	26	(44.0)	0.416
BGA : PaO <sub>2</sub> in Aw	105.0±25.2	—	115.2±30.8	—	0.237
BGA : PaCO <sub>2</sub> in Aw	39.2±5.2	—	41.9±4.9	—	0.062
CHDF	2	(13.5)	5	( 8.5)	0.936
Mannitol-Furosemide Infusion Therapy	8	(53.3)	29	(49.2)	1.000
Sedation	6	(40.0)	33	(56.9)	0.379
Sedative					
Midazolam	1	( 6.7)	3	(51.7)	†1 0.682
Propofol	9	(60.0)	24	(41.4)	†1 0.317

\*<sup>1</sup>Cr≥2.0 mg/dl, \*<sup>2</sup>T. bil≥2.0 mg/dl or ALT≥100 IU/l, \*<sup>3</sup>160 mmHg≤blood pressure in systole or 100 mmHg≤blood pressure in diastole, \*<sup>4</sup>Aw, Awakening, †The number of unknown patients

Table 5. Multivariate Logistic Regression Analysis for TND

Risk Factor	OR	CI	<i>p</i> value
(Impending) ruptured aneurysm	22.78	(1.55~334.12)	0.023
Total operation time: 400 min <	6.03	(1.04~34.96)	0.045
History of cerebrovascular or neurological disease	4.52	(1.03~19.95)	0.046
Hypertension on admission	1.80	(0.07~45.57)	0.721
Preoperative mean blood pressure	1.03	(0.96~1.09)	0.441

OR, odds ratio ; CI, confidence interval

Table 6 Blood Chemistry in TND Patients

• Before operation ~On admission~

	Mean±SD	Range
Blood Sugar Level (mg/dl)	143±57	[84~272]
Sodium (mEq/l)	138±3	[133~144]
Potassium (mEq/l)	4.0±0.3	[3.5~4.6]
Calcium (mmol/l)	0.95±0.10	[0.84~1.15]
Hemoglobin (g/dl)	12.4±2.5	[8.3~16.2]

• After operation ~The awake state~

	Mean±SD	Range
Blood Sugar Level (mg/dl)	180±45	[80~272]
Sodium (mEq/l)	137±4	[131~142]
Potassium (mEq/l)	3.8±0.4	[3.0~4.8]
Calcium (mmol/l)	1.05±0.12	[0.86~1.30]
Hemoglobin (g/dl)	10.9±1.0	[9.1~12.6]

SD, standard deviation

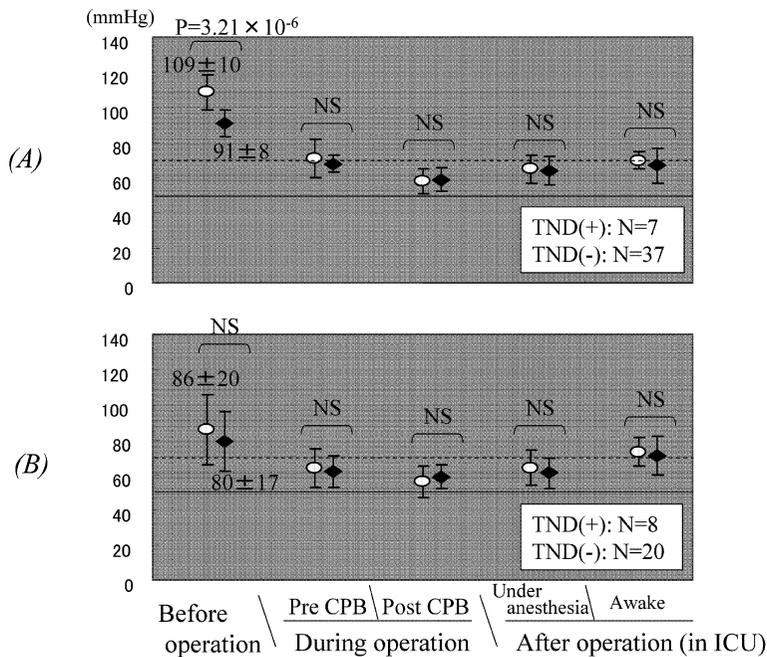


Fig. 1 Figures show the changes in mean blood pressure. (A) is scheduled operation and (B) is emergency operation. The open circles show the occurrence of TND, and the closed diamonds represent the non-occurrence of TND. The mean blood pressure before the scheduled operation show significant difference. The rate of patients with a history of hypertension in group (B) is 100% (8 patients) in the TND group (total 8 patients) and 70.0% (14 patients) in the non-TND group (total 20 patients) ( $p=0.216$ ).

The values are means±SD.

CPB, cardiopulmonary bypass

### ③ 血圧の推移

(A) 予定待機手術症例と、(B) 緊急手術症例(術前ショック状態であった症例ないし嚴重な降圧管理を施行していた症例)についてそれぞれ TND 発生群と非発生群に分け、その平均血圧の推移を Fig. 1 にしめた。(A) (B) とともに術中から術後にかけてそれぞれ TND 発生群と非発生群の間の平均血圧に有意な差は認めなかったが、術前血圧においては (A) 群のうち TND 発生群で非発生群に比べて有意に高値であった ( $p=3.21 \times 10^{-6}$ )。一方 (B) 群では TND 発生群と非発生群の間で術前平均血圧に有意差は認めなかった。さらにこの群ではショック状態ないし嚴重な降圧管理により患者自身にとって通常より低い血圧管理下であったとも予測される為発症以前の高血圧の既往についても検討した。その結果 TND 発生群で 8 例中 8 例 (100%) と高血圧の既往を有していたが、非発生群で高血圧の既往を有していたのは 20 例中 14 例 (70.0%) であった。なお、統計学的有意差は認めなかった ( $p=0.216$ )。

## 考 察

弓部大血管手術に際しての脳保護に関しては超低体温循環停止法 (deep hypothermic circulatory arrest; DHCA)、選択的脳灌流法 (antegrade selective cerebral perfusion; ASCP)、及び逆行性脳灌流法等があげられるが、その安全性については議論のあるところである。

DHCA を胸部大動脈手術における脳保護法として最初に報告したのは Borst ら (1964 年)<sup>2)</sup> である。以後、その手法の簡便さと術野確保の容易さ等により世界的に広く受け入れられてきた。しかし、一方で全身冷却から復温へいたるまでの体外循環時間の延長<sup>3,4)</sup> 及びそれに伴う各臓器障害<sup>4,5)</sup>、血液凝固能異常や出血<sup>3,4,6)</sup> などの問題に加え、前述した脳の虚血時間と術後中枢神経障害の発生との関係が常に議論され、現在でも各温度における正確な脳虚血の許容時間は不明である。Ergin ら<sup>1)</sup> は中枢温 12~15°C の場合、60~70 分を越えると TND の発症例が急増したとする一方で Reich ら<sup>7)</sup> は同じ条件でも 25 分を超えた時点ですでに記憶障害や明らかな運動障害が生じたと報告している。Svensson ら<sup>4)</sup> は術中脳波モニタリングにより詳細な検討を行い、中枢温 20°C 以下でかつ脳波が消失した

時点で DHCA を開始した場合、40 分を超えると中枢神経障害の発生が有意に増加し、65 分以上では死亡率も増加したと報告している。また Eusanio ら<sup>8)</sup> も DHCA の許容時間は中枢温 13~19°C で 30 分以内とすべきとしており、より複雑な手術を行う際には DHCA のみでは時間的に不十分な場合が多いのが現状である。

一方で ASCP は DHCA と比べて手技の煩雑さや術野の確保の困難さ等の不利な点はあるものの、手技の施行中に常時酸素化された血液が脳に供給される点では DHCA より圧倒的に有利である。最近の報告では咽頭温 22~26°C、ASCP 時間 42~86 分で PND の発生は 0~7.6% で、TND は 3.8~8.7%<sup>9-12)</sup> とされている。ASCP が DHCA に比し安全に脳虚血時間を延長させることが可能であり<sup>9)</sup>、時間的制約に関しては圧倒的に有利であることは間違いない。

当施設でも 2000 年 10 月 1 日より脳保護手段として ASCP を用いている。その成績は、今回の我々の検討でも平均 59 分の ASCP 施行中、術後 PND の発生率は 2.6% と、諸家の報告と同様であった。

ASCP 施行時の PND の発生原因のほとんどが微小血栓や atheroma 等の様々な塞栓子による embolism である<sup>1,13)</sup>。本検討における PND 2 例においても同様であった。これら embolism による合併症を防ぐ為、Kazui らは弓部再建に際し上行大動脈送血ないし弓部再建後にグラフト分枝からの送血に切り替えるなど努めて順行性送血を行うようにし、また瘤化病変が無くとも clot や atheroma があれば可及的にその部位も除去するようにすべきと指摘している<sup>10)</sup>。我々もこの点を常に重視し日常の臨床を行っている次第である。

今回自験例について TND は 19.7% と若干他施設と比べ高率であったが、その発生及び成因について単変量解析にて検討した結果 (1) コントロール不良な高血圧を有していること (2) 術前平均血圧 (3) 脳・中枢神経障害の既往 (4) 破裂性動脈瘤であること (5) 手術時間が 400 分を越えるものが有意に術後 TND の発生因子となった。さらに多変量解析を用いることでその予測因子を検討した結果、その中でも (a) 破裂性動脈瘤症例 (b) 手術時間が 400 分を越えた症例 (c) 脳・中枢神経障害の既往がその因子となった。その一方で緊急手術症例<sup>8,11,12)</sup> や大動脈解離症例<sup>8,11)</sup> で発生頻度が高いとされている他施設の報告とは異なり、自験例では TND の発生にこういった因子の影響は認められなかった。

特に (a) 動脈瘤の破裂例で有意に TND の発症例が多かったのは特筆すべき特徴である。これらの症例の多くは緊急手術までの時間にショック状態を呈しており、その状態から脱却できることは珍しく、概ねショック状態の持続や準ショック状態が遷延している状態で手術を余儀なくされている事実は否めない。このような状態が臨床的指標で把握できない何らかの変化、例えば後述する脳血管における autoregulation の破綻による脳血流減少や chemical mediator の変化等を生み出し、そこに術中の体外循環、循環停止、低体温等の種々の因子が相加的ないし相乗的に関与し、TND の発生にいたったのかもしれない。

(b) 手術時間の長時間化という因子については、その際施行される体外循環において発生する定常流への長時間の曝露、及びそれに伴う embolism の発生の可能性は否定できない因子である。しかし本検討では体外循環時間 90~388 (平均  $168.7 \pm 44.7$ ) 分、ASCP 時間 10~138 (平均  $59.4 \pm 27.2$ ) 分であったのに対し、これらの時間と TND 発生との間に確固たる関連は認めなかった。最近の報告でも体外循環時間や ASCP 時間の長短と中枢神経障害の発生に相関関係は無いとされており、Bartolomeo ら<sup>12)</sup> の施設では ASCP 時間 60 分以上であったのは全体の 31.6% にのぼったが、これらのうち一例も中枢神経障害を合併しなかったと報告されている。また Dossche ら<sup>11)</sup> の報告では体外循環時間が 180 分を超えたのは全体の 86.5%、ASCP 時間が 45 分を超えたのは全体の 47.9% であったがやはり中枢神経障害の発生との相関は認めなかったとされている。手術時間延長に伴う麻酔剤の影響についても同様であり、その種類や使用量について特に TND 非発生群との間に有意差は認めなかった。

(c) 術前の中枢神経障害の既往は諸家の報告の中でも最も多くまた共通して認めている TND 発生因子であり、Eusanio ら<sup>8)</sup> や Kazui ら<sup>10)</sup> は周術期の臓器障害について有意に TND 発生と相関を認めたのは術前脳血管障害の既往のみであったとしている。これらの症例では術中血管狭窄部より末梢の血流低下に加え、すでに脳虚血に対する循環及び代謝予備能が低下していることが多く、TND が発生し易いと考えられている。一方で Dossche ら<sup>11)</sup> や Bartolomeo<sup>12)</sup> らは術後の心合併症や low output syndrome も中枢神経障害の発生因子としてあげており、血行動態の不安定化が脳血流の低下を招来し、その結果 TND の発生を招来するともされている。その他薬剤や老廃物の代謝経路とな

る肝腎機能の低下、さらに呼吸器症状 (低酸素血症・高炭酸ガス血症) による中枢神経症状も術後の中枢神経障害の原因になりうると考えられたが、自験例ではこれらの因子については TND 非発生群との間に有意差を認めなかった。

こういった TND の発生の諸因子について熟考するならば、これらに共通するのは血行動態及びそれに伴う脳血流の変化が主因となっているようである。脳は通常心拍出量の 15% の血液が供給され、かつ脳血管には脳の灌流圧がある範囲で変化しても脳血流を一定に保つための autoregulation 機構が備わっており、これにより急激な血圧の低下による脳血流減少状態を可及的に防止するとされている。正常人ではこの autoregulation が働くのは平均血圧で 50~150 mmHg の間とされており<sup>14)</sup>、これは高齢者、高血圧患者、脳・中枢疾患を有する患者等ではその下限域・上限域ともに上方にシフトするとされている。例えば Strandgaard ら<sup>15)</sup> によれば高血圧患者において平均血圧 146 mmHg の場合にはその下限は 120 mmHg であり、また 112 mmHg では 70 mmHg であると報告されている。さらに高血圧患者に急な降圧を行うと autoregulation 機構が反応しきれず脳は虚血にさらされる<sup>16)</sup>。

一方、体外循環ないし ASCP を用いて 20°C の低体温循環を行った場合には脳の autoregulation は 30~100 mmHg の範囲で保たれる<sup>17,18)</sup> が、6~12°C ではその完全消失が指摘されている<sup>19)</sup>。こういった観点から、当施設で ASCP を行う際の条件は通常この autoregulation 機構が期待できる状態を維持しており、ASCP 中の脳の灌流は一定に保たれていると思われるものの脳への血液供給の状態は非生理的な定常流であり、こういったことも脳の autoregulation 機構の破綻をもたらす可能性は否定できないと考えられたが、自験例での検討では大きな問題になっていなかった。

今回の単変量解析において術前的高血圧患者が術後 TND の発生因子となったのは非常に興味深く、autoregulation と血圧の推移の関係をさらに検討するため Fig 1 に示した如く平均血圧の推移を 2 群にわけて検討した。その結果 (A) 群では術前平均血圧が TND 発生群で有意に高値をしめしていた。また TND 発生群のうち術前平均血圧が 110 mmHg 以上であった症例は 3 例 (42.9%) であり、残り 4 例 (57.1%) も全て平均血圧が 100 mmHg 以上であった。これに対し非発生群で 110 mmHg を超えた症例は 1 例も無く、100 mmHg を超えたのは 4 例 (10.8%) のみであった。

そしてこれらの症例において autoregulation の下限値が例えば前述の Strandgaard らの報告通り 70 mmHg 付近に修正されているならば (Fig. 1: 点線), TND 発生群のほとんどがそれ以後手術から覚醒までの間に平均血圧が下限値付近かもしくはそれを下回って推移したこととなり, この TND 発生の主因は autoregulation の破綻と説明しても間違いなさそうである。一方で TND 非発生群では術前平均血圧は  $91 \pm 8$  mmHg でありこれらの症例では autoregulation の下限が正常の 50 mmHg 付近 (Fig. 1: 実線) と考えた時, この場合周術期の平均血圧はその下限より高値を推移したことになる。このことはやはり autoregulation 破綻説を肯定していると思われた。また今回の検討では (B) において術前血圧及び高血圧の既往について TND 発生群と非発生群に有意差は認めなかったが, その内訳として TND 発生群で全例が術前高血圧の既往を有していた一方で, 非発生群では術前高血圧の既往を有していない症例が 30.0% も認めた事も無視できず, (B) 群においても TND 発生には (A) 同様に autoregulation の破綻の関与が示唆された。

加えて脳・中枢神経疾患の既往を有する患者でも脳血管の autoregulation の下限は高値へシフトすることは前述したとおりであり, 自検例で TND 発生群では脳・中枢神経疾患の既往のあった症例は 66.7% であったのに対し非発生群では 30.8% と有意に TND 発生群で高率であったことは言い換えれば autoregulation の下限値が上方へシフトした症例が TND 発生群で有意に多いということである。

以上の点を考慮するに autoregulation を破綻させる因子として様々なことが挙げられるが特に Fig 1 に示されているように術前から術後にかけての急激な降圧は autoregulation 機構の破綻を惹起し, その結果これが TND 発生に大きく関与していることが推測された。

これらの事より TND の発生を予防するには, 出血に注意を払いつつも周術期の過度な降圧はさけ, 脳灌流の維持に努める事が最も重要であると考えられた。

## 結 語

2000年10月1日から2003年9月30日までに ASCP を補助手段として用いた胸部大動脈手術症例 76 例について, 術後の中枢神経障害の発生原因につい

て検討した結果, PND は術中の embolism がその原因であった。一方で TND の発生には統計学的分析の結果, 動脈瘤の破裂, 手術時間の延長, 術前の中枢神経障害の既往といった因子が関与することが示唆されたが, その背景には脳の autoregulation の破綻による血流の低下が関与している事が推測された。

## 文 献

- 1) Ergin, M.A., Galla, J.D., Lansman, S.L., Quintana, C., Bodian, C. and Griep, R.B. (1994) Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: Determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **107**, 788-799.
- 2) Borst, H.G., Schaudig, A. and Rudolph, W. (1964) Arteriovenous fistula of the aortic arch repair during deep hypothermia and circulatory arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **3**, 443-447.
- 3) Crawford, W.A., Svensson, L.G., Coselli, J.S., Safi, H.J. and Hess, K.R. (1989) Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **98**, 659-674.
- 4) Svensson, L.G., Crawford, E.S., Hess, K.R., Coselli, J.S., Raskin, S., Shenaq, S.A. and Safi, H.J. (1993) Deep hypothermia with circulatory arrest: Determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **106**, 19-31.
- 5) Cooper, W.A., Duarte, I.G., Thourani, V.H., Nakamura, M., Wang, N.P., Brown III, W.M., Gott, J.P., Vinten-Johansen, J. and Guyton, R.A. (2000) Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis. *Ann. Thorac. Surg.*, **69**, 696-703.
- 6) Livesay, J.J., Cooley, D.A., Reul, G.J., Walker, W.E., Frazier, O.H., Duncan, J.M. and Ott, D.A. (1983) Resection of aortic arch aneurysm: a comparison of hypothermic techniques in 60 patients. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **36**,

- 19-28.
- 7) Reich, D.L., Uysal, S., Sliwinski, M., Ergin, M.A., Kahn, R.A., Konstadt, S.N., McCullough, J., Hibbard, M.R., Gordon, W.A. and Griep, R.B. (1999) Neuropsychologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest in adults. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **117**, 156-163.
  - 8) Di Eusanio, M., Schepens, M.A., Morshuis, W.J., Di Bartolomeo, R., Pierangeli, A. and Dossche, K.M. (2002) Antegrade selective cerebral perfusion during operations on the thoracic aorta : factors influencing survival and neurologic outcome in 413 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **124**, 1080-1086.
  - 9) Di Eusanio, M., Wesselink, R.M., Morshuis, W.J., Dossche, K.M. and Schepens, M.A. (2003) Deep hypothermic circulatory arrest and antegrade selective cerebral perfusion during ascending aorta-hemiarch replacement : a retrospective comparative study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **125**, 849-854.
  - 10) Kazui, T., Katsushi, Y., Naoki, W., Terada, H., Muhammad, A.H., Suzuki, T. and Ohkura, K. (2002) Usefulness of antegrade selective cerebral perfusion during aortic arch operations. *Ann. Thorac. Surg.*, **74**, 1806-1809.
  - 11) Dossche, K.M., Morshuis, W.J., Schepens, M.A. and Waanders, F.G. (2000) Bilateral antegrade selective cerebral perfusion during surgery on the proximal thoracic aorta. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **17**, 462-467.
  - 12) Di Bartolomeo, R., Pacini, D., Di Eusanio, M. and Pierangeli, A. (2000) Antegrade selective cerebral perfusion during operations on the thoracic aorta : our experience. *Ann. Thorac. Surg.*, **70**, 10-16.
  - 13) Clark, R.E., Brillman, J., Davis, D.A., Lovell, M.R., Price, T.R.P. and Magovern, G.J. (1995) Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **109**, 249-258.
  - 14) Paulson, O.B., Strandgaard, S. and Edvinsson, L. (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev.*, **2**, 161-192.
  - 15) Strandgaard, S., Olesen, J., Skinhoj, E. and Lassen, N.A. (1973) Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br. Med. J.*, **1**, 507-510.
  - 16) Barry, D.I. (1985) Cerebral blood flow in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Suppl.*, **2**, S94-S98.
  - 17) Tanaka, J., Shiki, K., Asou, T., Yasui, H. and Tokunaga, K. (1988) Cerebral autoregulation during deep hypothermic nonpulsatile cardiopulmonary bypass with selective cerebral perfusion in dogs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **95**, 124-132.
  - 18) Fox, L.S., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W., Bishop, S.P., Bergdahl, L. and Bradley, E.L. (1984) Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. *An. experimental. study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **87**, 658-664.
  - 19) Bachet, J. and Guilmet, D. (2002) Brain protection during surgery of the aortic arch. *J. Cardiac. Surg.*, **17**, 115-124.