

## 小児体外循環におけるpH strategy その理論と実際

坂本 貴彦<sup>1)</sup>, 青木 満<sup>2)</sup>, 新岡 俊治<sup>1)</sup>, 黒澤 博身<sup>1)</sup>東京女子医科大学心臓病センター心臓血管外科<sup>1)</sup>千葉県こども病院心臓血管外科<sup>2)</sup>

Key words :

pH strategy, pH-stat, alpha-stat, pediatric cardiopulmonary bypass, hypothermia

pH Strategy during Pediatric Cardiopulmonary Bypass  
—Theory and Practice—Takahiko Sakamoto,<sup>1)</sup> Mitsuru Aoki,<sup>2)</sup> Toshiharu Shin'oka,<sup>1)</sup> and Hiromi Kurosawa<sup>1)</sup><sup>1)</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan,<sup>2)</sup> Division of Cardiovascular Surgery, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

This paper describes both the basic evidence and latest reports regarding pH strategy during hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Compared with the alpha-stat strategy, the pH-stat strategy can provide patients with an improved environment, including sufficient cerebral oxygenation and less systemic pulmonary collateral circulation. A special gas tank (95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>) is required for the pH-stat strategy.

## 要 旨

低体温時の酸塩基平衡の管理方法には、大きく分けてalpha-stat strategyとpH-stat strategyの2つの考え方があるが、本論文ではこの2つの方法に関する基礎事項と最新の知見に関して解説する。alpha-stat strategyと比較してpH-stat strategyは十分な脳循環と側副血行路流量の減少というより良い環境をもたらす。一方、pH-stat strategyを用いるためには95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>の組成の特殊混合ガスタンクを用いる必要がある。

## はじめに

今日における心臓血管外科手術成績の発展は体外循環技術の発展とともにあるといっても過言ではないが、そのなかで成人と比べて循環血液量が少なく充填回路が相対的に大きくなる小児体外循環では全身への影響が大きい。また、「子どもは小さな大人ではない」という言葉どおり、小児のもつ特殊性、加えてチアノーゼ性心疾患に代表される血行動態の特殊性が小児体外循環を複雑なものにしている。特にチアノーゼ性心疾患に多くみとめられる側副血行路の発達には体外循環中の有効全身灌流量を減少させるばかりでなく、加えて心停止中でも心臓への灌流を増加させ手術視野を妨げることがしばしばある。特に低体温体外循環を用いた場合はPaCO<sub>2</sub>の値によって、すなわちalpha-stat strategy, pH-stat strategyのどちらを用いるかによって大きく影響がでることが知られている。この点に関しては欧米で

は以前からさまざまな報告がなされ、心臓外科医のみならず、循環器小児科医、麻酔科医、人工心肺技師の関心も深い。しかしながら、わが国においては一部の心臓外科医のみが関心をもち、その重要性がまだ広く認識されていないのが現状である。そこで本稿では小児体外循環におけるpH-strategyに関する基礎事項と最新の知見について述べ、先天性心疾患の治療に携わる多くの医療従事者に理解を深めていただくことを目的としたい。

## 基礎事項

## 1. pHはなぜ生体にとって重要なのか？

pHは酵素の活性部位の電荷の状態を変化させるため酵素活性と密接な関連をもっており、 $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ で表される。この $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ を血液中の酸塩基平衡に基づいて書き直すと

平成18年5月8日受付

別冊請求先：〒168-8666 東京都新宿区河田町8-1

平成18年12月4日受理

東京女子医科大学心臓病センター心臓血管外科 坂本 貴彦

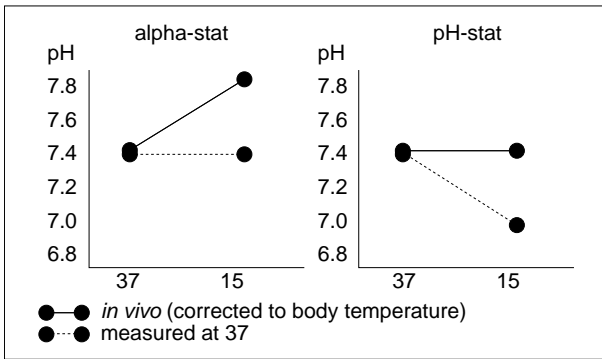


Fig. 1 Change in pH according to temperature. At a temperature of 37 °C, pH shows the same value in both alpha-stat and pH-stat. However, the pH-stat strategy creates a more acidic environment relative to the alpha-stat strategy under hypothermia.

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \times \text{PCO}_2}$$

となり、血液のpHは代謝性因子 ( $[\text{HCO}_3^-]$ ) と呼吸性因子 ( $\text{PCO}_2$ ) によって決まることがわかる。一方、多くの酵素の至適pHは7.0 ( $[\text{H}^+]/[\text{OH}^-] = 1$ ) 付近であり、したがって細胞機能は細胞内pHが7.0付近で最大となる<sup>1,2)</sup>。このため(代謝性因子と呼吸性因子により)細胞内pHを7.0にコントロールすることが細胞機能を最大限に保つために重要であると考えられている。

2. では、37 °Cでの動脈血のpHは、なぜ7.40が至適なのか?

細胞は代謝の結果、二酸化炭素、有機酸を産生するため、動脈血、毛細管血、組織間質液、細胞内液の間には約0.4のpH勾配が生じる。動脈血pHが7.4のときに細胞内pHは6.8~7.0に保たれる<sup>3)</sup>。したがって動脈血pHが7.4のときに細胞内pHが7.0になって細胞機能が最大となるため、至適と考えられている。

3. 温度によって血液のpHは物理化学的にどう変化するのか?

外部とのガス交換が遮断された(密封された、すなわち内容物質が変化しない)血液のpHは温度が1°C低下するごとに0.0147 (Rosenthal factor) ずつ上昇する。これは血液の主要bufferであるイミダゾール基(タンパク質を構成するアミノ酸であるヒスチジンの一部)の解離定数(pK)の特性による。この血液の温度に対するpH変化の特性は、水の中性pHの温度に対する変化とほぼ一致する<sup>3,4)</sup>。この血液の物理化学的性質のため、同じ血液サ

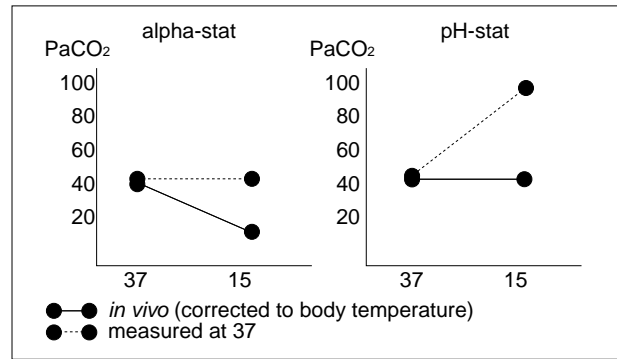


Fig. 2 Change in PaCO<sub>2</sub> according to temperature.

ンプルでも温度によってpHが変わることになる。同様にPO<sub>2</sub>、PCO<sub>2</sub>も、ボイルの法則により温度によって分圧が変化するので、温度によって値が変わる。一方、血液ガス分析器は血液サンプルを必ず37°Cに加温して測定しているため、実際の生体内のpHは、前述の係数を用いて

$$\text{生体内のpH} = \text{計測したpH} + 0.0147 \times (37 - \text{体温})$$

と補正する必要がある。また、実際の生体内のPO<sub>2</sub>、PCO<sub>2</sub>はボイルの法則を用いて

$$\text{PCO}_2^{\text{temp}+1} / \text{PCO}_2^{\text{temp}} = 1.043$$

$$\text{PO}_2^{\text{temp}+1} / \text{PO}_2^{\text{temp}} = 1.074$$

と求めることができる(tempは温度)。ただし、PO<sub>2</sub>の場合はoxyhemoglobinが一定であるという条件が必要なので、oxyhemoglobin量が変化する場合には

$$\text{PO}_2^{\text{temp}+1} / \text{PO}_2^{\text{temp}} = 10^{0.0052 + 0.0268(1 - e^{-0.3 \times \text{SatO}_2})}$$

という式を用いる必要がある。

4. 変温動物、例えばカエルの血液のpHは温度変化に対してどのように調節されているか? alpha-statとは?

変温動物は低体温でも比較的活発であり、呼吸によって血中CO<sub>2</sub>含有量を一定に保ちpHは37°Cで測定したときに7.4になるよう( $\text{in vivo pH} = 7.4 + 0.0147 \times (37 - \text{体温})$ )に調節されている。このとき、前述のように  $[\text{H}^+]/[\text{OH}^-] = 1$  に保たれ、酵素活性は最大となる。温度変化に対するこの生体内pHの調節方法をalpha-stat strategy という。alpha-statは、低体温時にも最大限の活動性を維持するために有利であり、変温動物において合目的であると考えられている<sup>5)</sup>(Fig. 1, 2)。

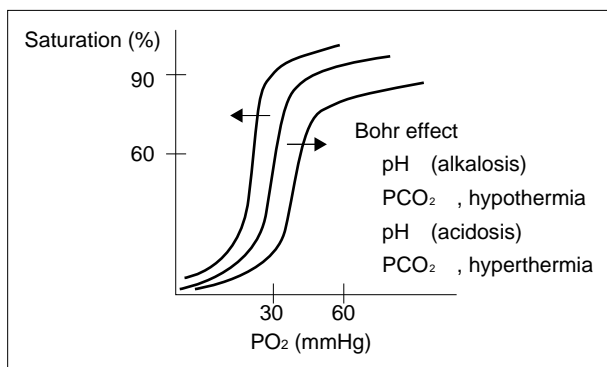


Fig. 3 Oxyhemoglobin dissociation curve. The leftward shift of this curve was induced by alkalosis, decreased  $PCO_2$ , and hypothermia.

5. 冬眠動物，例えばクマの冬眠中の血液のpHは，温度変化に対してどのように調節されているか？ pH-statとは？

冬眠動物は冬眠中は代謝の低下とともに呼吸が抑制され，*in vivo*  $PCO_2 = 40\text{mmHg}$ ， $pH = 7.4$ に維持される．これを $37^\circ\text{C}$ で測定し，温度補正をしないと $PCO_2$ は $40\text{mmHg}$ より高く， $pH$ はacidosisを示す．実際， $CO_2$ 含有量でみると高炭酸血症を示す．温度変化に対するこの生体内 $pH$ の調整方法をpH-stat strategyという<sup>6</sup>( Fig. 3, 4).

6. 人間の末梢の血液温は $37^\circ\text{C}$ より低くなるが，そのとき血液のpHは温度変化に対してどのように変化するか？

肺において $37^\circ\text{C}$ でガス交換を行った動脈血は，もちろん $37^\circ\text{C}$ で計測したとき $pH = 7.40$ ， $PO_2 = 100\text{mmHg}$ ， $PCO_2 = 40\text{mmHg}$ 前後であるが，この血液が末梢に拍出されると末梢組織の温度とともに低温となる．しかしこの間，動脈内は外部とのガス交換が遮断された(密封された，すなわち内容物質量が変化しない)状態であるため，血液の $pH$ はalpha-statで変化する．これは，末梢組織の温度が変化しても組織代謝は至適 $pH$ に保たれることを意味し，合目的と考えられる<sup>7)</sup>．

#### 低体温体外循環時の至適pH

以上のように，臓器・組織の代謝・機能を最大にするには，理論的にはalpha-stat strategyが適していることがわかる．事実，低体温時の心機能<sup>8, 9)</sup>，脳血流のautoregulation<sup>10, 11)</sup>，腎血流<sup>12, 13)</sup>はpH-statに比べ，alpha-statのほうが良好に保たれるとの報告は多々存在する．alpha-stat strategyは，体外循環を用いない場合には低体温中の循環動態の安定のために重要であり，この生化学的利点から表面冷却が用いられていた時期に北米・ヨー



Fig. 4 Special gas tank (95% $O_2$  + 5% $CO_2$ ). The tank facilitates induction of the pH-stat strategy.

ロッパの主要施設に広まり，体外循環によるcore coolingが一般的となった現在でも管理の簡便さからわが国ではほとんどの施設で用いられている．ただし，臓器・組織の代謝・機能を最大に保たれるのは，本当は血液の $pH$ ではなく細胞内 $pH$ がalpha-statにコントロールされたときであり，細胞内 $pH$ が血液 $pH$ に平行してpassiveに変化するかどうかは不明な点も多い<sup>13, 14)</sup>．体外循環中に低体温にする目的は，体外循環および虚血からの臓器保護であり，組織代謝を抑制するため，そして人工心肺によって引き起こされ悪影響を及ぼす種々の酵素反応を抑制するためであることを考えれば，低体温体外循環中に酵素活性および臓器機能を最大に保つメリットはないと考えられる． $Ca^{2+}$ に関連したreperfusion injuryはreperfusion時の $pH$ がalkalineであるほうが(pH-statよりはalpha-statのほうが)強く起こるとの報告<sup>15, 16)</sup>，またhypoxia, anoxiaに対する培養細胞の生存率はhypoxia, anoxiaのとき $pH$ がacidicであるほうが(alpha-statよりはpH-statのほうが)より良いとの報告<sup>17, 18)</sup>があり，体外循環時に機能する必要がない臓器に関しては臓器機能を最大に保つよりは，起こり得る虚血，低灌流から保護効果を優先することが重要であるかもしれない．循環停止(すなわち脳虚血)を併用する場合の低体温体外循環中のpH strategyは，脳動脈硬化のない小児においてはpH-statの術後の脳障害が少ないとの臨床的および実験的報告がボストン小児病院から多数出されている<sup>13, 19, 20)</sup>．まとめると，低体温体外循環時のpH strategyとしては効率よく体温低下をもたらすことにより酸素消費を抑え，また脳血流を十分に維持できる点でpH-stat strategyのほうが有用であると考えられる．

#### 小児体外循環におけるpH-stat strategyの有効性

以上の基礎事項を踏まえて，欧米では多くの施設が小児体外循環においてpH-stat strategyを用いるように

なっている<sup>21)</sup>。われわれも1993年から1995年にかけて一部の症例でpH-stat strategyを用いた経験があったが、後述する特殊ガスタンクを使用していなかったなどのことから正確なpH-stat strategyに至ることは困難であった。しかし2001年4月からはこれらの問題を解消し、本格的にpH-stat strategyの導入を開始した。その後、このpH-stat strategyの有効性を検証する目的で前方視的無作為比較試験を行った。チアノーゼ性心疾患においてはその効果が大きく、2003年に報告した<sup>22)</sup>。低体温体外循環中の近赤外線分光器測定(酸化還元指標 TOI)がalpha-stat群では60%強であるのに対して、pH-stat群では70%以上と有意に高い値を示した。一方、体肺側副血行血流指数(%SPCC)はalpha-stat群:  $20.1 \pm 1.2\%$ 、pH-stat群  $7.7 \pm 0.7\%$ と有意差をみとめ、pH-stat strategyのほうが十分な脳循環と体肺側副血行の減少を示した。また非チアノーゼ性心疾患においてもヘマトクリット値とのコンビネーションで大きく脳循環に作用することも報告してきた<sup>23)</sup>。理論的には常温体外循環(37°C)においてはalpha-stat strategyとpH-stat strategyに違いはなくなるようになるが、完全な常温体外循環を用いる症例は比較的少なく、また実際の臨床の場において後述の特殊ガスタンクを用いない場合、PaCO<sub>2</sub>が低くなりすぎないようにすることは比較的難しく、また軽度あるいは中等度低体温になった場合はますます困難になると思われる。

では、pH-stat strategyを用いた場合、臨床的にどのような利点があるかという点、良好な脳循環と側副血行路を介する心臓への灌流の減少が挙げられる<sup>22)</sup>。一般的にPaCO<sub>2</sub>の極端な低下は脳血管の攣縮、肺血管抵抗の低下による側副血行路流量の増加をもたらす。また低体温はヘモグロビン酸素解離曲線を左にシフトしヘモグロビンが酸素を組織に放ちにくくなることが知られている(Bohr効果, Fig. 3)。これに対してpH-stat strategyを用いた低体温体外循環下ではPaCO<sub>2</sub>の上昇、pHの低下(acidosis)により、ヘモグロビン酸素解離曲線を右にシフトすることで酸素の組織への移行を容易にするだけでなく、alpha-stat strategyと比べて脳血流の増加とより良好な冷却効果が得られる<sup>24)</sup>。またPaCO<sub>2</sub>の上昇による肺血管抵抗の上昇が側副血行路流量を低下させ、結果として良好な手術視野を確保することができる。またacidic perfusionの未熟心筋への良好な保護効果も報告されている<sup>25)</sup>。

#### pH-stat strategyの実際

さて、他施設から「実際の臨床の場でpH-stat strategyを用いる場合、どうしたらよいのか」という質問を受ける

ことがよくある。ここでわれわれが用いている特殊ガスタンクによるpH-stat strategyの理論的背景と実際の使用法に関して述べる。まず95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>の組成の特殊混合ガスタンクを用いる(Fig. 4)。人工肺へのガス流量が体外循環流量に比べて著しく多い場合、PaCO<sub>2</sub>は理論的には限りなく0mmHgに近づくと考えられる。実際に人工肺のガス交換能が1:1に対して体外循環流量の数倍のガス流量を用いた場合はPaCO<sub>2</sub>は5mmHg以下に近づく。ここで大気圧は760mmHgなので、5%CO<sub>2</sub>を含んだガスを大量に用いた場合は $760\text{mmHg} \times 0.05(5\%) = 38\text{mmHg}$ のPaCO<sub>2</sub>を得ることができる。したがって体外循環流量がいくらであろうともガス流量を多くすることでPaCO<sub>2</sub> 40mmHg、すなわちpH-stat strategyになるのである。実際の臨床の場では体重10kg未満の症例では0.5 l/min、体重10kg以上の症例では1 l/minのガス流量で流すことによりこれを達成している。われわれはこの特殊混合ガスタンクを用いているが、ポストン小児病院では97%O<sub>2</sub> + 3%CO<sub>2</sub>、96%O<sub>2</sub> + 4%CO<sub>2</sub>、95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>、94%O<sub>2</sub> + 6%CO<sub>2</sub>の4種類のガスタンクが壁配管で連結されており、患者の状態によって(実際のPaCO<sub>2</sub>の値によって)調節することにより正確なpH-stat strategyを施行している<sup>26)</sup>。ここで上記のガスタンクを用いるにあたって、明記しておくべき点が一つある。これらのガスタンクの酸素濃度は94~97%、すなわちほぼ100%の酸素供給がなされる。Buckbergらは100%O<sub>2</sub>投与に疑問を呈し、PaO<sub>2</sub>を150~200mmHgに維持するのがよいとの報告をしており<sup>27)</sup>、これが多くの施設で実践されているようである。しかし、Nollertらの報告によれば100%O<sub>2</sub>投与による高いPaO<sub>2</sub>(400~500mmHg)が脳を含めた組織傷害を助長することはなく、むしろ低いPaO<sub>2</sub>のほうがgas embolismの危険性が増すとされている<sup>28)</sup>。体外循環は多かれ少なかれ全身に負荷をかけ、ショック状態を作り出すと考えられる。そのような状態では細胞の機能維持に必要なのは好気性代謝であり、十分な酸素供給が不可欠であると考えられる。以上の点から、われわれは体外循環中の高いPaO<sub>2</sub>維持は重要であると考え、pH-stat strategyの遂行とともにこの特殊ガスタンクを使用している。

#### 結 語

1. 低体温時の酸塩基平衡の管理方法には、大きく分けてalpha-stat strategyとpH-stat strategyの2つの考え方がある。
2. 体外循環を用いないで低体温にする場合は、心機能を含め臓器機能が最大限に保たれるalpha-stat strategyが好ましい。

3. 低体温体外循環におけるpH strategyとしては、脳血流維持、側副血行流量減少などの観点からpH-stat strategyが有利である。

最後に本論文の執筆に関し、御助言をいただいた都立清瀬小児病院・福田豊紀先生に感謝の意を表します。また今までに御指導いただいたNational Children's Medical Center( Washington D.C. ), Richard A. Jonas先生に深謝いたします。

#### 【参考文献】

- 1) Hazel JR, Garlick WS, Sellner PA: The effect of assay temperature upon the pH optima of enzymes from poikilotherms: A test of the imidazole alphastat hypothesis. *J Comp Physiol* 1978; 123: 97-104
- 2) White FN, Somero G: Acid-base regulation and phospholipids adaptations to temperature: Time courses and physiological significance of modifying the milieu for protein function. *Physiol Rev* 1982; 62: 40-90
- 3) Rahn H, Reeves RB, Howell BJ: Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 165-172
- 4) Swan H: The importance of acid-base management for cardiac and cerebral preservation during open heart operations. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 391-414
- 5) Malan A, Wilson TL, Reeves RB: Intracellular pH in cold-blooded vertebrates as a function of body temperature. *Respir Physiol* 1976; 28: 29-47
- 6) Malan A, Arens H, Waechter A: Pulmonary respiration and acid-base state in hibernating marmots and hamsters. *Respir Physiol* 1973; 17: 45-61
- 7) White FN: A comparative physiological approach to hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 821-831
- 8) McConnell DH, White F, Nelson RL, et al: Importance of alkalosis in maintenance of "ideal" blood pH during hypothermia. *Surg Forum* 1975; 26 :263-265
- 9) Swain JA, White FN, Peters RM: The effect of pH on the hypothermic ventricular fibrillation threshold. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 445-451
- 10) Govier AV, Reves JG, McKay RD, et al: Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 592-600
- 11) Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, et al: Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: The influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anesth Analg* 1987; 66: 825-832
- 12) Stone JE, Wells J, Draper WB, et al: Changes in renal blood flow in dogs during the inhalation of 30% carbon dioxide. *Am J Physiol* 1958; 194: 115-119
- 13) Aoki M, Nomura F, Stromski ME, et al: Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1093-1103
- 14) Swain JA, McDonald TJ Jr, Robbins RC, et al: Relationship of cerebral and myocardial intracellular pH to blood pH during hypothermia. *Am J Physiol* 1991; 260: H1640-1644
- 15) Nayler WG, Panagiotopoulos S, Elz JS, et al: Calcium-mediated damage during post-ischaemic reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20 (Suppl 2): 41-54
- 16) Matsuda N, Kuroda H, Mori T: Beneficial actions of acidotic initial reperfusate in stunned myocardium of rat hearts. *Basic Res Cardiol* 1991; 86: 317-326
- 17) Bing OH, Brooks WW, Messer JV: Heart muscle viability following hypoxia: protective effect of acidosis. *Science* 1973; 180: 1297-1298
- 18) Bonventre JV, Cheung JY: Effects of metabolic acidosis on viability of cells exposed to anoxia. *Am J Physiol* 1985; 249: C149-159
- 19) Jonas RA, Newburger JW, Wernovsky G, et al: Alkaline pH strategy during core cooling worsens developmental outcome after circulatory arrest. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 2): 121
- 20) Wong PC, Barlow CF, Hickey PR, et al: Factors associated with choreoathetosis after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. *Circulation* 1992; 86 (5 Suppl): I1118-126
- 21) Groom RC, Froebe S, Martin J, et al: Update on pediatric perfusion practice in North America: 2005 survey. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37: 343-350
- 22) Sakamoto T, Kurosawa H, Shin'oka T, et al: The influence of pH strategy on cerebral and collateral circulation during hypothermic cardiopulmonary bypass in cyanotic patients with heart disease: Results of a randomized trial and real-time monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 12-19
- 23) 坂本貴彦, 森嶋克昌, 新岡俊治, ほか: 乳幼児体外循環における血液希釈とpH strategyが脳組織酸素化に及ぼす影響とリアルタイムモニタリング. *日小循環誌* 2004; 20: 610-617
- 24) Cooper MM, Elliott M: Haemodilution, in Jonas RA, Elliott MJ (eds): *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants, and young children*. Oxford, England, Butterworth-Heinemann, 1994: pp82-99
- 25) 常 徳華: 未熟心筋保護における至適 pH strategy. *日小循環誌* 1996; 12: 740-746
- 26) Jonas RA: *Comprehensive surgical management of congenital heart disease*. London, Arnold, 2004, p127
- 27) Hnken K, Morita K, Buckberg GD, et al: Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: without aortic clamping. III. Comparison of the magnitude of damage by hypoxemia / reoxygenation versus ischemia/reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1182-1189
- 28) Nollert G, Nagashima M, Bucerius J, et al: Oxygenation strategy and neurologic damage after deep hypothermic circulatory arrest. I. Gaseous microemboli. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1166-1171