

日本の小児心筋保護液使用状況 アンケート調査結果

小林真理子¹⁾, 田ノ上禎久¹⁾, 江藤 政尚¹⁾, 徳永 滋彦¹⁾
 深江 宏治¹⁾, 中島 淳博¹⁾, 益田 宗孝²⁾, 富永 隆治¹⁾
 九州大学病院心臓血管外科¹⁾, 横浜市立大学医学部外科治療学²⁾

Key words :
 cardioplegia, questionnaire, congenital heart disease, cardiovascular surgery

Myocardial Protection for Pediatric Cardiac Surgery in Japan — Multi-center Analysis —

Mariko Kobayashi,¹⁾ Yoshihisa Tanoue¹⁾, Masataka Eto¹⁾, Shigehiko Tokunaga¹⁾, Kouji Fukae¹⁾,
 Atsuhiko Nakashima¹⁾, Munetaka Masuda²⁾ and Ryuji Tominaga¹⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, Kyushu University Hospital, Fukuoka,

²⁾Department of the Surgery, Yokohama City University, Yokohama, Japan

Background: Although many kinds of cardioplegic solution are used for pediatric cardiac surgery in Japan, selection criteria are dependent on the individual surgeon's preference. To assess myocardial protection for pediatric cardiac surgery in Japan, we carried out a questionnaire survey among 81 institutes.

Patients and Methods: Sixty institutes (74%) responded to the questionnaire. The target patient age ranged from neonates to those up to 15 years of age.

Results: One kind of cardioplegia was used in 33 institutes (55%), two kinds in 23 (38%), three kinds in 3 (5%), and four kinds in 1 (2%). Crystalloid cardioplegia (Ccp), blood cardioplegia (Bcp), and both were used in 29 (48%), 13 (22%) and 18 (30%) institutes, respectively. Kyushu University cardioplegic solution and Miotecter[®] each accounted for more than 30% of all the institutes where Ccp was used. For the delivery of cardioplegic solution, 36 institutes (60%) used either a circulatory system or infusion pump, 4 institutes used manual delivery by the surgeon, and 13 institutes applied both delivery methods. A statistically significant correlation was observed between the number of cases of open-heart surgery and the type of cardioplegia (Ccp, Bcp, or both) ($p = 0.012$). In particular, Ccp was used in institutes that performed many cardiac surgeries ($p < 0.05$ with Bonferroni's method).

Conclusions: In Japan, Ccp is used in many pediatric cardiac centers. The situation in Japan differs from that in the USA, where Bcp is more popular. Further studies to elucidate the optimal pediatric cardioplegia, such as a comparison between Bcp and Ccp, are necessary to improve the early and long-term outcomes of pediatric cardiac surgery.

要 旨

背景：小児用心筋保護液は、各施設の判断でさまざまなものが使用されている。今回、アンケート調査を施行したので結果を報告する。

対象と方法：対象年齢は新生児から15歳以下とし、81施設に調査票を送付し、60施設(74%)から回答が得られた。

結果：心筋保護液使用種類数は1種類の施設が55%、2種類が38%、3種類が5%、4種類が2%であった。使用内容は、crystalloid cardioplegia (Ccp)使用が48%、blood cardioplegia (Bcp)が22%、CcpとBcp両方使用が30%であった。Ccpの65%を九州大学式心筋保護液とミオテクター[®]が占めた。症例数の多い施設ではCcpが使用されていた($p < 0.05$)。

結論：6割がBcpを使用している米国とは異なり、日本ではCcpが多くの患児に使用されていた。今後、適切な実験モデル下でのBcpとCcpの比較検討等が必要と考えられる。

平成19年3月12日受付
 平成19年9月12日受理

別刷請求先：〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
 九州大学病院心臓血管外科 小林真理子

はじめに

心筋保護液は心臓外科の歴史とともに研究され続け、1970～80年代には数多くの臨床・研究報告がされたが、今日では開心術後のmortalityの飛躍的な改善により、研究開発の必要性が薄れ、大きな変化がみられない状態となった。小児開心術成績に関する因子として、術前術後管理、手術適応判断、手術手技、灌流温度や酸塩平衡を含む人工心肺管理などが重要視される傾向にあり、心筋保護液に関しては各施設の経験に基づく判断でさまざまなものが使用され、統一された見解がないのが現状である。

成人心臓手術の臨床研究では、crystalloid cardioplegia (Ccp) よりもblood cardioplegia (Bcp) 使用群において、術後低拍出症候群やcreatin kinase MB (CK-MB) 値の軽減が得られるというmeta-analysisの結果が報告されているが¹⁾、小児開心術の場合、新生児から成人に近い幅広い年齢層や体格の違い、チアノーゼの有無、数多くの心奇形、それに伴う多彩な手術手技など成人手術とは異なる小児特有の問題があり、手術成績と心筋保護液の関連性を見出すのは極めて困難であり、実験的研究にその基盤を頼っているのが現状である。小児に対するより良い心筋保護液の開発研究は、術後早期の心機能回復の程度や早さの改善につながり、病床期間の短縮化や術後早期ならびに遠隔期後の改善に寄与すると考えられている。実験的研究をするうえで、現在の日本における心筋保護液の使用の現状把握が重要と考え、今回、小児心臓血管手術施行施設に対しアンケート調査を施行し、その結果を基に文献的考察を行った。

対象と方法

小児心臓手術施行施設81施設に、2005年から2006年7月の時点での心筋保護液に関する質問事項20項目の調査票を郵送した。より多くの施設の返答が得られるよう、質問事項は極力簡易化した。配布後約2カ月の時点で60施設(74%)の回答が得られた。データ入力ならびに統計解析使用ソフトはExcel (Microsoft office 2003) とSPSS (Version 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL) を使用した。

結 果

1. 使用種類数と内容

心筋保護液使用種類数は1種類が33施設(55%)、2種類が23施設(38%)、3種類が3施設(5%)、4種類が1施設(2%)であった(Fig. 1)。

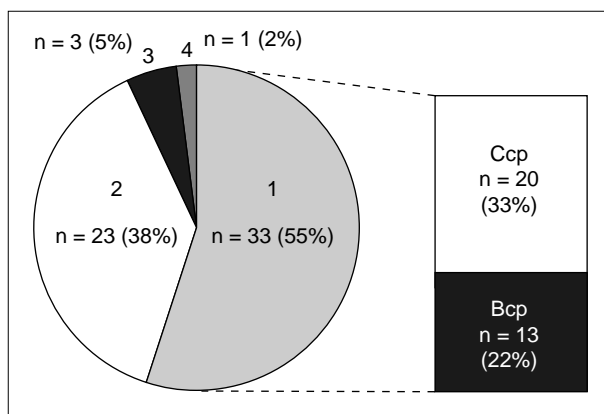


Fig. 1 Numbers and kinds of cardioplegia used. On the right side, one type of cardioplegia is segregated into crystalloid cardioplegia (Ccp) and blood cardioplegia (Bcp). n: number of institutes (percentage)

1) 1種類心筋保護液使用

1種類心筋保護液の内訳は、Ccpが20施設(61%)、Bcpは13施設(39%)であった。Ccpの内容は、細胞外組成に近い九州大学式心筋保護液^{2,3)}が8施設、細胞外組成であるSt. Thomas hospital cardioplegic solution第2液のミオテクター[®]が7施設、細胞内組成のBretschneider液が2施設、生理食塩水にクエン酸カリウムと硫酸マグネシウムを追加投与したYoung液(Young)とglucose-insulin-potassium (GIK)の併用が1施設、施設独自の心筋保護液(オリジナル)が2施設であった(Fig. 2)。ただし、Young + GIK使用施設は2006年半ばよりミオテクター[®]に、2007年には九州大学式心筋保護液に変更したため現在は使用されていない。九州大学式心筋保護液ならびにミオテクター[®]に分類された施設のなかには、追加薬剤の投与を行っている施設を含む。

2) 2種類心筋保護液使用

2種類心筋保護液はCcpとBcp使用施設が14施設(61%)、Ccp単独あるいはアルブミン製剤(Alb)追加が7施設(30%)、2種類のCcp使用が2施設(9%)であった(Fig. 3)。2種類使い分けの理由は、年齢・疾患別両方群が7施設と最も多く、次いで年齢・成長別群が4施設、疾患別群が4施設、体重別群が3施設、その他5施設であった(Table 1)。年齢・疾患別両方群は、低体重児、重症心疾患により使い分け、これらの患児に対してAlb追加投与施設が2施設、Ccp使用が1施設、Bcp使用が4施設と施設により使用心筋保護液の種類は異なった。年齢・成長別群は、低年齢児に対しCcpにAlb追加投与あるいは、Bcpを使用していた。疾患別群の詳細は、複雑心奇形と単純心奇形で使用心筋保護液を使い分けていた。体重別群では20kgあるいは10kgで区切られ、低体重児にはAlbが追加投与されていた。その他の

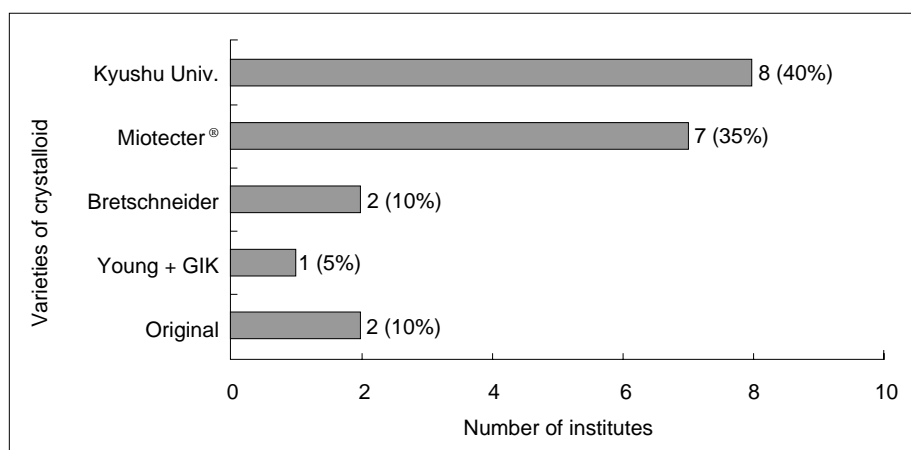


Fig. 2 Detail of crystalloid cardioplegia in the institute using one type.
Kyushu Univ.: Kyushu University cardioplegic solution, GIK: glucose-insulin-potassium,
Original: institutional original cardioplegia

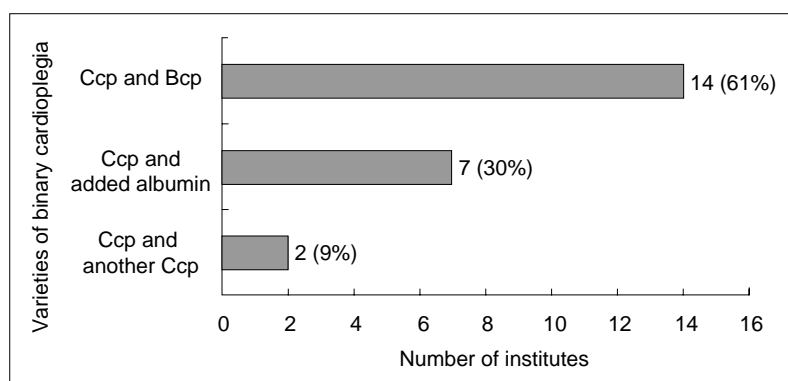


Fig. 3 Detail of binary cardioplegia.
Ccp: crystalloid cardioplegia, Bcp: blood cardioplegia

Table 1 Selection criteria for binary use of cardioplegia

	Ccp and added albumin	Ccp and Bcp	Ccp and another Ccp	No. (%)
Age	1	3	0	4 (17)
Disease	0	3	1	4 (17)
Age and disease	2	5	0	7 (31)
Weight	3	0	0	3 (13)
Other	1	2	2	5 (22)

Ccp: crystalloid cardioplegia, Bcp: blood cardioplegia

群では、初回投与はCcpだが2回目以降はBcpを投与するが2施設、完全無輸血症例か否かで区別している施設が1施設、GIKとミオテクター®の比較検討調査中が1施設、限られた一部の症例のみBcpを使用するのが1施設という結果が得られた。

3) 3種類心筋保護液使用

3種類心筋保護液使用の3施設の内容は、初回投与で新生児にはGIK、それ以外ではYoung + GIK、2回目以降の投与では全症例GIKを基盤としたBcpを使用している施設、新生児・乳児には九州大学式心筋保護

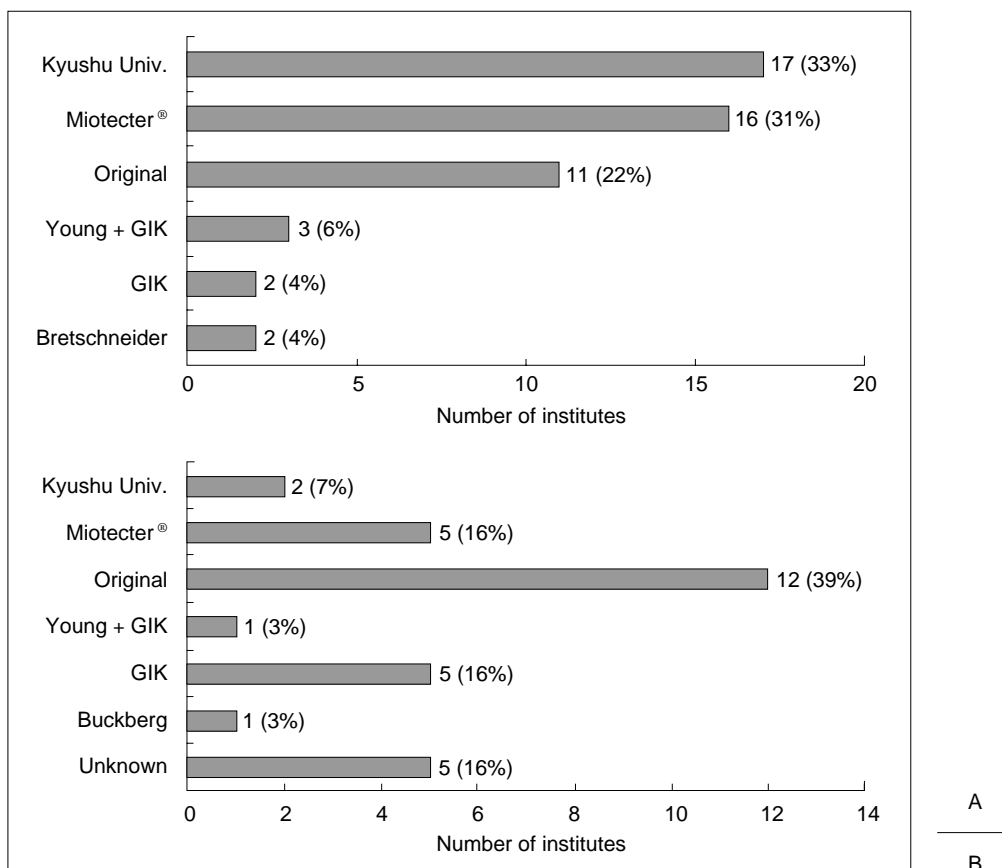


Fig. 4 Detail of crystalloid and blood cardioplegia in the whole institute.
 (A) crystalloid cardioplegia (Ccp), (B) blood cardioplegia (Bcp).
 Kyushu Univ.: Kyushu University cardioplegic solution, GIK: glucose-insulin-potassium
 Original: institutional original cardioplegia

液, それ以外はミオテクター®, 虚血時間が2時間を超える症例にはBcpを使用している施設, 基本的には施設独自のものを使用し, ファロー四徴症以上の重症疾患ではBcpを使用, 緊急症例はミオテクター®を使用している施設であった.

4) 種類心筋保護液使用

4種類の心筋保護液使用している1施設は, 初回投与は2種類のCcpを使用し(新生児, 複雑心奇形には九州大学式心筋保護液, 単純心奇形にはミオテクター®を使用), 2回目以降の投与はそれぞれのCcpを基にしたBcpを使用していた.

2. crystalloid vs blood cardioplegia

アンケート回答施設60施設をCcp単独使用, Bcp単独使用, CcpとBcp両方使用の3つの群に分類した. Ccp単独使用施設が29施設(48%)と最も多く, 次いでCcpとBcp両方使用施設が18施設(30%), Bcp単独使用が13施設(22%)であった.

3. crystalloid cardioplegia

1) 内容

全施設におけるCcpの使用内容は, 九州大学式心筋保護液が17施設, ミオテクター®が16施設, オリジナルは11施設, Young + GIKが3施設, GIKが2施設, Bretschneider液が2施設であった(Fig. 4A). オリジナルは, 生理食塩水や5%グルコース, 電解質輸液製剤などを基にして, おもにカリウムが追加されていたが, マグネシウム, カルシウム, リドカイン, 炭酸水素ナトリウムなども追加投与している施設もみられた. 特徴的なものとして, ジルチアゼムを追加しているのが1施設, ステロイドを追加しているのが2施設, アデノシン, L-アルギニン, ヒスチジンの3剤を追加しているのが2施設みられた. オリジナルには施設調剤のmodified St. Thomas液を含む.

4. blood cardioplegia

1) 内容

全施設におけるBcpの組成として以下のCcpを使用し

Table 2 Dilution ratios of blood cardioplegia

Blood : Base	No. of institutes
1 : 1	7
2 : 1	4
4 : 1	2
5 : 1	1
1 : 2	1
Initial: 2 : 1	} 3
Reinfuse: 4 : 1	
Unknown	12

Table 3 Dose of cardioplegic solution

	Initial infusion	Secondary infusion	Last infusion	No. of institutes	Total cases of open surgery (Median)
1	20 ml/kg	10 ml/kg		22	1319 (52)
2	10 ml/kg	5 ml/kg		5	269 (45)
3	15 ml/kg	7.5 ml/kg		3	281 (115)
4	400 ml/BSA	400 ml/BSA × 2/3		3	305 (47)
5	300 ml/BSA	150 ml/BSA	300 ml/BSA	2	284 (142)
6	15 ml/kg	10 ml/kg		2	257 (129)
7	10 ml/kg	5 ml/kg	5 ml/kg	2	54 (27)
8	15-30 ml/kg	10-20 ml/kg		1	406 (-)
9	Others (9 ways)			9	372 (36)

BSA: Body surface area (m²)

ていた。オリジナル：12施設，九州大学式心筋保護液：2施設，ミオテクター[®]：5施設，GIK：5施設，Young + GIK：1施設，Buckberg液：1施設。5施設は詳細不明であった(Fig . 4B)。オリジナルを使用する施設のうち，3施設では細胞外液補充液にカリウムおよびacid citrate dextrose solution(ACD)を追加していた。他の施設では5%グルコースや生理食塩水，電解質輸液製剤を基にカリウム，カルシウム，マグネシウムなどが追加されていた。2施設は詳細不明であった。tromethamine(THAM)を含むBcpを使用している施設が2施設，L-グルタミン酸投与している施設が1施設，アスパラギン酸・グルタミン酸を加えたいわゆるterminal warm blood cardioplegic perfusion(hot shot)用Buckberg液を用いている施設が1施設，長時間人工心肺使用患者や新生児に対してはleukocyte-depleted terminal blood cardioplegia(LDTC)を使用している施設が1施設みられた。

2)血液希釈率

血液と基盤となるcrystalloid solutionとの比率を1 : 1に

している施設が7施設，2 : 1が4施設，4 : 1が2施設，5 : 1が1施設，1 : 2が1施設であった。初回投与は2 : 1，追加投与は4 : 1としている施設が3施設あり，12施設が詳細不明であった(Table 2)。

5. 投与方法

1)投与量

初回投与量と2回目以降の投与量が異なる施設は49施設(82%)，同じである施設は9施設(15%)，その他としてsingle-doseの施設が2施設(3%)であった。この2施設で使用されていた心筋保護液は，1施設はBretschneider液を，もう1施設はミオテクター[®]を使用していた。

2)投与量内容

初回投与量と2回目以降の投与量が異なる49施設の心筋保護液投与量は，初回投与20ml/kg，追加投与10ml/kgの施設が22施設と最も多く，その他17通りの投与方法に分類された(Table 3)。hot shotを行っている施設は4施設みられた。

Table 4 Delivery methods

	Manner of delivery	No. of institutes	%
1	Cardioplegic delivery circuit or infusion pump	36	60
2	Both 1 and manual delivery by operator	13	22
3	Manual delivery by operator	4	7
4	Drop	4	7
5	Both 1 and 4	2	3
6	Delivery by anesthesiologist	1	1

3 投与方法

Jatene手術等の術式による投与方法の違いは除外し、おもに使用している心筋保護液の投与方法で分類集計した結果、心筋保護液専用回路あるいは注入ポンプによる投与を行っている施設は36施設(60%)、術者による直接投与が4施設(7%)、術野投与と回路等の併用が13施設(22%)、麻酔科投与が1施設(1%)、落差投与が4施設(7%)、落差投与と回路等の併用施設が2施設(3%)であった(Table 4)。

2種類の投与方法を併用している施設(術野投与と回路等使用12施設、落差投与と回路等使用2施設)は体重(5kg, 7kg, 8kg, 10kg, 20kg以下)、あるいは年齢(新生児・乳児に対しては術野投与あるいは落差投与を行い、それ以外は回路等を使用)で使い分けていた。

4 投与基準

落差投与を含む定圧灌流で行っている施設は24施設(40%)、定流量灌流で行っている施設は17施設(27%)、両者を指標にしている施設は19施設(32%)であった。定圧灌流では施設の基準により回路圧を90~200mmHgの範囲で使い分けていた。定流量灌流では1~3分かけて投与していた。

5 投与回数・投与間隔

1回投与のみを行っている2施設以外は全施設間歇投与であり、その投与間隔は20~60分であった。持続投与を行っている施設は認められなかった。

6 順行性冠灌流と逆行性冠灌流

全施設で順行性冠灌流の心筋保護液投与を行っているが、9施設では逆行性冠灌流を併用し、そのうち7施設でJatene手術など一部の症例に限って施行していた。

6. 新生児心筋保護

新生児に対してCcp使用が33施設(55%)、Bcp使用が22施設(37%)、両者併用が5施設(8%)であった。両者併用の理由は、初回投与でCcpを、追加投与でBcpを併用しているのが3施設、Ross手術など一部の手術にのみBcpを使用しているのが2施設であった。

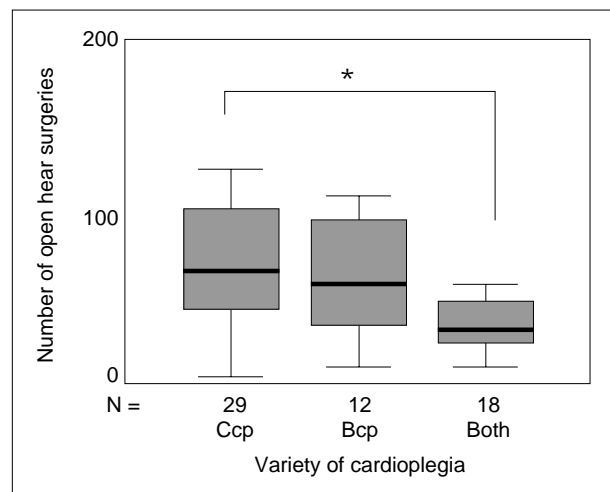


Fig. 5 Relation between the number of open-heart surgeries and the kind of cardioplegia. Ccp: crystalloid cardioplegia, Bcp: blood cardioplegia, Both: both Ccp and Bcp. N: Number of institutes. $p = 0.012$ Kruskal-Wallis test, median (25%, 75%). *: $p < 0.05$ with Bonferroni's method

7. 年間施設症例数との関係

2005年年間症例数の回答が得られた59施設を対象とし、心筋保護液の種類をCcpのみ使用施設、Bcpのみ使用施設、両者併用施設に分類し、それぞれの施設の年間開心術数との関係を調べた。Ccpは開心術数が多い施設で使用されており、両者併用施設の症例数はCcp使用施設よりも有意に少なかった($p < 0.05$ with Bonferroni's method)(Fig. 5)。その他、種類数や投与方法に関する解析では有意差は認められなかった。

考 察

1. crystalloid vs blood cardioplegia

日本の小児心臓外科手術施行施設ではCcp単独使用施設が29施設(48%)と最も多く、また、開心術件数が多い施設でCcpが使用されているため、多くの先天性疾患をもつ患児の開心術にCcpが使用されているという結果

に至った。Ccpの内容としては、九州大学式心筋保護液とミオテクター® 両者合わせると64%を占める。九州大学式心筋保護液に関しては、福岡こども病院での良好な手術成績を理由に使用しているという返答が多く、ミオテクター® に関しては、日本国内で唯一市販されている心筋保護液であり、煩雑な薬剤配合が不要であり、感染予防、安全性などを理由に使用されていた。Ccp使用の背景となる研究報告としては、正常未熟心臓での心保護作用の効果はCcpとBcpでは差はなく^{4,5)}、また、未熟心臓は、成熟心臓より虚血耐性に優れるとの報告がなされている⁶⁾。これらの報告に加え、CcpのほうがBcpと比べ明瞭な視野を保てるという利点もあることが、多くの施設でCcpが使用されている理由と考えられる。米国でも根強い支持の下、Ccpを使用している小児開心術の施設はあるが、1997年に報告されたSTSのデータベースの結果では、ASD、VSD、AVSD、TOF、TAPVC、TGA、HLHSの疾患におけるBcp使用は、52.4%、62.0%、69.2%、65.1%、66.4%、60.3%、46.9%であった。一方、Ccpは30.5%、21.8%、15.9%、21.1%、16.1%、22.7%、25.3%であり、Bcpが多く使用されていた⁷⁾。これは、成人手術でBcpの有用性が証明されているという点と、実験や臨床研究に基づくものと考えられる⁸⁻¹⁰⁾。これまでの未熟心臓は成熟心臓より虚血耐性に優れるとの報告⁶⁾に対し、Allenらは低酸素下の未熟心臓では、虚血再灌流後の心機能低下は成熟心臓と同等であったという報告をしている¹¹⁾。小児心筋保護液に関する過去の研究報告の多くは、小児心臓手術すべての患者に相当する結果ではないと指摘しており、特に、新生児期の開心術の手術適応疾患は複雑心奇形、低酸素状態であることが多いため、実験モデルは少なくとも低酸素下の条件で行うのが適切と述べている¹¹⁾。

Karimiらは、未熟心臓では成熟心臓と比べ、Ccpを用いた虚血再灌流後に優位なアポトーシスの増加発現を認めたことを報告し、未熟心筋の脆弱性を指摘している¹²⁾。また、低酸素下未熟心臓を使用したBollingらの虚血再灌流実験では、Bcpの心保護作用の有用性を報告している¹³⁾。臨床報告では、Youngらの先天性心疾患138例を対象としたCcpとBcpの比較検討では、Ccpを上回るBcpの有用性はみられなかったと報告している¹⁴⁾。一方で、Amarkらの対象疾患を心内膜床欠損症とした場合のCcpとBcpの比較検討では、Bcp使用群で有意な乳酸血中濃度の低下や術後心機能が保持されたと報告しており¹⁵⁾、臨床報告ではCcp、Bcpどちらが優れているのか結論に至っていない。

乳児から学童期にかけてのわが国の開心術死亡率は1~4%以下¹⁶⁾と許容の範囲にまで減少しており、心筋

保護法の選択が生死に及ぼす影響は低いと考えるが、最適な心筋保護液の使用は術後心不全の早期回復や入院日数の減少、長期予後の改善に結び付くと考える。また、新生児やチアノーゼ心疾患の開心術死亡率は約15%¹⁶⁾であり、これらに対しては、現在の心筋保護法では心筋保護が不十分と考えられ、さらなる検討が必要と考えられる。

2. 電解質

施設により含有電解質濃度は多種多様であった。1955年、Melroseにより報告されて以来カリウム投与の歴史は長いが、過度の高濃度カリウムのため心筋障害を来したので、一時使われなくなった。しかし1967年、適量のカリウムを含んだ心筋保護液が発表されてから、カリウムが広く心停止剤として使用されているようになった。現在では5~20mEq/lのカリウムを含む心筋保護液が全施設において使用されている。一方、2002年の実験研究では、低酸素下、未熟心臓ではカリウムを含まないBcpの有用性が報告されており¹⁷⁾、今後の検討が俟たれるところである。カルシウムに関しては、正常濃度カルシウムも、無カルシウムも再灌流障害を惹起することが報告されている^{18,19)}。Bcpの血中にもカルシウムが含まれていることを含め、Bretschneider液使用施設を除く大多数の施設の心筋保護液にカルシウムが含有されているが、その含有量は施設によりばらつきがある。たとえば、九州大学式心筋保護液にはカルシウムパラドックスによる再灌流障害を引き起こさない程度の0.2mEq/lのカルシウムが含有されており、ミオテクター® は2.4mEq/lのカルシウムを含有している。マグネシウムはカルシウム拮抗作用を有していることが知られており、カルシウムによる再灌流障害に対して有用であることが報告されている^{20,21)}。ミオテクター®、Bretschneider液、Young液にはマグネシウムが含有されている。それ以外の心筋保護液を使用する施設のなかにも、マグネシウムを追加含有させる施設が認められた。低酸素下未熟心臓を用いて、マグネシウムとカルシウムの関係を調べた実験では、低濃度カルシウムを含有する心筋保護液中ではマグネシウム投与の有無で虚血再灌流後の心機能に差はみられないが、正常濃度カルシウムを含む心筋保護液ではマグネシウムを投与した群においてのみ心保護作用がみられたとの報告があり²²⁾、マグネシウム投与に関しては心筋保護液内のカルシウム濃度を考慮する必要がある。ナトリウムに関しては、Bretschneider液は15mEq/l、九州大学式心筋保護液は87mEq/l、ミオテクター® は120mEq/l、生食を基にしている保護液は154mEq/l含有しており、施設により

その濃度はさまざまであった。ナトリウムは高濃度、あるいは極端な低濃度であってもカルシウムの細胞内流入を惹起するため、最低70~80mEq/lは含有すべきとの報告がある²³⁾。また、他の陽イオンとの兼ね合いにより心機能保護効果も変化するため、さらなる検討が必要と思われる。

3. 追加心筋保護薬剤

心筋保護液にアミノ酸を投与するのは、TCA cycleの基質であるアミノ酸を投与することにより、心機能回復に必要なadenosine triphosphate(ATP)産生の促進を期待するものであり、成人心臓でのアミノ酸含有warm Bcpの有効性は実験並びに臨床研究により報告されている²⁴⁾。施設実験研究の結果より²⁵⁾アルギニン含有しているのが2施設、L-グルタミン酸含有しているのが2施設、アスパラギン酸・グルタミン酸含有しているのが1施設みられた。正常未熟心臓の実験では、cold Bcpおよびアミノ酸含有warm Bcp両者で同等の心保護作用がみられるが、低酸素未熟心臓ではアミノ酸含有warm Bcp使用群の優位な有効性がみられ、温度により異なる結果となっており、アミノ酸からのエネルギー産生が代謝温度に依存していることが推察されている²⁶⁾。カリウム製剤としては塩化カリウムを使用する施設が大半であったが、アスパラギン酸補充の観点からL-アスパラギン酸カリウムを使用している施設が2施設みられた。緩衝液としては炭酸水素ナトリウム、ヒスチジン、THAMが使用されていた。nitric oxide(NO)産生を促進する作用があるアルギニンを投与している2施設では冠血管拡張作用を併せもつアデノシンも併用しており、冠血流保持効果を期待していると考えられた。カルシウム拮抗薬はエネルギー消費抑制および冠血管拡張作用の面から心筋保護作用が期待されており、ジルチアゼムを投与しているのが1施設(10kg以上の患者に対して)みられたが、術後徐脈になる傾向にあり、その至適投与法は不明である²⁷⁾。浮腫予防にマンニトールを追加投与する2施設や、乳児に対する心筋保護を考慮し、膠質浸透圧を上げるためにAlbを投与²⁸⁾する施設が多数みられた。LDTCは再灌流障害に関与している白血球を除去することにより心筋傷害の軽減を目的としており²⁹⁾、1施設で使用されていた。膜安定化による心筋保護作用があるステロイド投与は2施設みられた。

各施設の判断でさまざまなものが追加投与されているが、その多くが少数施設での使用であり、普及するに至っていない。使用施設からその薬剤の有効性を証明する報告や比較検討の報告が必要と思われる。

4. 投与方法

1) 灌流圧

成人の場合、心筋保護液の投与圧は50~100mmHgが一般的である。小児の場合、回路を使用した投与では回路内圧を90~200mmHgの間を指標としている施設が多く、その他の投与方法を含め、実際の注入圧は測定していないのが現状である。未熟心筋における冠動脈の自動調節能はみられず、冠灌流圧の許容圧範囲が狭いと報告³⁰⁾や、チアノーゼ・未熟心筋における30~50mmHgと80~100mmHgの比較実験では、前者の心筋保護作用が保たれていたとの報告があり³¹⁾、成人に比して低い注入圧が至適と考えられている。新生児手術では術者による投与も多く行われているため、冠灌流圧に関してはより注意が必要と思われる。

2) single-dose vs multidose

single-doseの心筋保護液の代表として、長時間心保護効果が認められているBretschneider液があるが、2施設でそれを使用し、このうちの1施設とミオテクター[®]を使用している施設で、single-doseを行っていた。Bretschneider液はその組成内容から、histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegic solutionとも呼ばれており、ヒスチジンは緩衝作用として、ケトグルタル酸は再灌流時のエネルギー産生として、トリプトファンは細胞膜安定化作用としての効果が期待されている。臨床ならびに実験研究において、他の細胞外組成の心筋保護液やBcpとの比較検討が多くなされているが、共通の結論には至っていない³²⁻³⁴⁾。小児開心術においては、Bretschneider液は30~40ml/kgと多めの量が必要であり、それに伴う術中の血液希釈に影響を及ぼす可能性があることと、未熟心臓においては低ナトリウム、無カルシウムであるため、他の心筋保護液と比較し、虚血再灌流後の心機能低下が認められたとの報告がある³⁵⁾。一方、multidoseは大多数の施設で支持され行われていた。しかし、家兎の未熟心臓を用いた虚血実験の報告では、multidoseでの心筋細胞内浮腫やミトコンドリアの破壊が報告されており³⁶⁾、さらなる検証や改良が必要ではないかと考える。複雑な手術手技を要する開心術においては、1回投与で長時間心筋保護作用を得られる心筋保護液は理想的であり、このような心筋保護液をめざした研究開発が必要ではないかと考える。

3) hot shot

アンケートでは4施設でhot shotを行っていた。成人開心術でのhot shotの有効性に関する報告は多く、実際に臨床でも汎用されているが、小児での報告は非常に少ない。Ccp, Bcp, Bcp+hot shotの臨床比較検討では、より若年齢で長時間大動脈遮断のチアノーゼ患者にお

けるBcp + hot shot使用群で、虚血再灌流後の有意なATPやグルタミン酸減少の軽減をもたらしたと報告されている³⁷⁾。今後より多くの実験・臨床報告により結論が出るのではないかと考える。

4 逆行性冠灌流

非生理的灌流である逆行性冠灌流は、右室の自由壁から血液を受ける前心静脈や小心静脈は直接右房に開口するため、右室自由壁および心室中隔の一部には達しない。そのため、順行性冠灌流との併用が不可欠である³⁸⁾。逆行性冠灌流の血液は毛細血管レベルまで到達しているが³⁹⁾、順行性の到達率が80%に対し、逆行性では20～26%と報告されており⁴⁰⁾、順行性の3～4倍の投与量が必要と考えられている。左室壁肥厚症例や、冠動脈狭窄症例に対する逆行性冠灌流の心筋保護作用は、実験ならびに臨床報告されている⁴¹⁾。一方、小児開心術においては、YonenagaらやMaddaliらはJatene手術で逆行性冠灌流を併用した場合、術後心機能や術後CK-MB、Troponin Iの値などは、順行性冠灌流と比較して有意差はなく、逆行性冠灌流の有用性を報告している^{42, 43)}。また、DrinkwaterらはBcpを用いた小児開心術における順行性と逆行性冠灌流の併用(初回投与から最終投与において併用)の有用性を報告している⁴⁴⁾。アンケート結果では、Ross手術あるいはJatene手術で逆行性冠灌流を併用している施設があり、Jatene手術では、順行性冠灌流での心筋保護液投与の際の冠動脈損傷や、短い左冠動脈主幹部による不十分な心筋保護の可能性から逆行性冠灌流に利点があると考えられる。疾患や術式によっては、順行性と逆行性冠灌流を併用することで、優れた心筋保護作用がもたらされると考える。

結 語

多種多様な心筋保護液がさまざまな投与法で使用されている背景には、小児開心術成績が飛躍的に改善し、成績と心筋保護液の関連性が低いと認識されていることが挙げられる。しかし、いまだ高い死亡率を有する新生児開心術には、最適な心筋保護液の使用が成績改善に寄与するのではないかと考える。新生児開心術の多くがチアノーゼ性心疾患であり、煩雑な手術を要するため長時間の大動脈遮断を要することが多い。このような高リスクな患児に対する心筋保護液の臨床研究は困難であり、消極的にならざるを得ないが、実験的研究では、より適切な実験モデル使用下で、投与方法や追加薬剤の心筋保護作用の有無、CcpとBcpの比較検討等により最適な心筋保護液の開発が可能であると考えられる。また、比較的手術成績が安定している非チアノーゼ性心疾患においても、より良い心筋保護液の

使用は、開心術を受けるすべての患児の術後早期のみならず、遠隔期予後の改善につながるため、継続的な研究開発は必要であると考えられる。

施設間での心筋保護液の優劣を見出すことは困難であるが、多種多様化した心筋保護液使用状況を認識することにより、心筋保護液への興味や関心が再び沸き起こり、最適な心筋保護液の開発研究が各施設で再開され、多くの施設で最良の心筋保護液が、最良の投与方法で使用されることを期待する。

謝 辞 お忙しいなか、ご返答いただきました60施設の先生方、ならびに人工心肺技師の方々に心より感謝御礼申し上げます。また、統計解析にご協力いただきました、九州大学病院医療情報部山田知美先生に感謝いたします。

協力施設 長崎医療センター、神奈川県立こども医療センター、榊原記念病院、国立成育医療センター、市立旭川病院、近畿大学医学部奈良病院、大垣市民病院、社会保険中京病院、松山赤十字病院、横浜市立大学、筑波大学、富山大学、茨城こども病院、熊本市民病院、香川小児病院、弘前大学、日本医科大学、愛媛県中央病院、済生会宇都宮病院、松戸市立病院、群馬県立小児医療センター、和歌山県立医科大学、慶應義塾大学、三重大学、千葉県循環器病センター、聖隷浜松病院、札幌医科大学、東北大学、旭川医科大学、九州厚生年金病院、大阪府立母子保健総合医療センター、県立岐阜病院、大阪市立総合医療センター、岩手医科大学、長野県立こども病院、兵庫県立こども病院、岡山大学、名古屋第二赤十字病院、静岡県立こども病院、東京慈恵会医科大学、広島市民病院、名古屋第一赤十字病院、千葉県こども病院、あいち小児保健総合医療センター、名古屋大学、あかね会土谷総合病院、東邦大学、大阪大学、奈良県立医科大学、徳島大学、天理よろづ相談所病院、大阪厚生年金病院、東京女子医科大学、宮城県立こども病院、九州大学、福岡市立こども病院、他4施設(回答順)

【参考文献】

- 1) Guru V, Omura J, Alghamdi AA, et al: Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trial. *Circulation* 2006; 114 (I Suppl): I331-I338
- 2) Kinoshita K, Oe M, Tokunaga K: Superior protective effect of low-calcium, magnesium-free potassium cardioplegic solution on ischemic myocardium. Clinical study in comparison with St. Thomas' Hospital solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 695-702
- 3) Tanoue Y, Morita S, Hisahara M, et al: Arresting donor hearts with extracellular-type cardioplegia prevents vasoconstriction induced by UW solution. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 622-628

- 4 Fujiwara T, Heinle J, Britton L, et al: Myocardial preservation in neonatal lambs. Comparison of hypothermia with crystalloid and blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 703–712
- 5 Peal JM, Laks H, Drinkwater, et al: Normocalemic blood or crystalloid cardioplegia provides better neonatal myocardial protection than dose low-calcium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 201–206
- 6 Julia PL, Kofsky ER, Buckberg GD, et al: Studies of myocardial protection in the immature heart. I. Enhanced tolerance of immature versus adult myocardium to global ischemia with reference to metabolic differences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 879–887
- 7 Mavroudis C, Gevitz M, Ring WS, et al: The Society of Thoracic Surgeons National Congenital Heart Surgery Databases Report: Analysis of the first harvest (1994–1997). *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 601–624
- 8 Kofsky E, Julia P, Buckberg GD, et al: Studies of myocardial protection in the immature heart. V. Safety of prolonged aortic clamping with hypocalcemic glutamate/aspartate blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101: 33–43
- 9 Corno AF, Bethencourt DM, Laks H, et al: Myocardial protection in the neonatal heart. A comparison of topical hypothermia and crystalloid and blood cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 163–172
- 10 Allen BS, Barth MJ, Ilbawi MN: Pediatric myocardial protection: An overview. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 56–72
- 11 Allen BS: Pediatric myocardial protection: A cardioplegia strategy is the “solution”. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004; 7: 141–154
- 12 Karimi M, Wang LX, Hammel JM, et al: Neonatal vulnerability to ischemia and reperfusion: Cardioplegic arrest causes greater myocardial apoptosis in neonatal lambs than in mature lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 490–497
- 13 Bolling K, Kronon M, Allen BS, et al: Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: The superiority of blood versus crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 994–1003
- 14 Young JN, Choy IO, Silva NK, et al: Antegrade cold blood cardioplegia is not demonstrably advantageous over cold crystalloid cardioplegia in surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1002–1009
- 15 Amark K, Berggren H, Björk K, et al: Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 989–994
- 16 Kazui T, Osada H, Fujita H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2004. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 363–385
- 17 Kronon MT, Allen BS, Halldorsson A, et al: Delivery of a non-potassium modified maintenance solution to enhance myocardial protection in stressed neonatal hearts: A new approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 119–129
- 18 Yates JC, Dhalla NS: Structural and functional changes associated with failure and recovery of hearts after perfusion with Ca²⁺-free medium. *J Mol Cell Cardiol* 1975; 7: 91–103
- 19 Zimmerman AN, Hülsmann WC: Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. *Nature* 1966; 211: 646–647
- 20 Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 877–885
- 21 Lansman JB, Hess P, Tsien RW: Blockade of current through signal calcium channels by Cd²⁺, Mg²⁺, and Ca²⁺: voltage and concentration dependence of calcium entry into the pore. *J Gen Physiol* 1986; 88: 321–347
- 22 Kronon M, Bolling KS, Allen BS, et al: The relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1010–1019
- 23 Kinoshita K, Ehara T: Importance of sodium ions in the protective effects on high-potassium, high-glucose solution on electromechanical activities in the guinea-pig myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 405–419
- 24 Hanafy HM, Allen BS, Winkelmann JW, et al: Warm blood cardioplegic induction: An underused modality. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1589–1594
- 25 清木 満: 新生児・乳児の開心術および心移植における心筋保護. 科学研究費補助金採択課題・成果概要データベース, 1997, 研究課題番号08672061
- 26 Kronon MT, Allen BS, Bolling KS, et al: The role of cardioplegia induction temperature and amino acid enrichment in neonatal myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 756–764
- 27 徳永皓一, 益田宗孝: 心筋保護, 心臓の外科I. 新外科学大系, 木本誠二, 和田達雄(監), 第1版, 東京, 中山書店, 1990, pp374–405
- 28 米永國宏, 安井久喬, 角 秀秋, ほか: 乳児開心術における心筋保護 albumin加 crystalloid cardioplegia法の検討 胸部外科 1987; 40: 646–651
- 29 Sawa Y, Taniguchi K, Kadoba K, et al: Leukocyte depletion attenuates reperfusion injury in patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1996; 93: 1640–1646
- 30 Ishiyama N, Morita S, Nishida T, et al: Different responses in adult and neonatal hearts to changes in coronary perfusion pressure. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 13–18
- 31 Kronon M, Bolling KS, Allen BS, et al: The importance of cardioplegic infusion pressure in neonatal myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1358–1364
- 32 朝野晴彦, 許 俊鋭, 荻原正樹, ほか: 先天性心疾患開心術におけるBretschneider 1 回注入法の有用性について. 胸部外科 1999; 52: 82–95
- 33 村下十志文, 安田慶秀: 未熟心におけるSt.Thomas, Tyers, Bretschneider液の心筋保護効果の比較. 日胸外会

- 誌 1996 ; 44 : 2019-2026
- 34 Kober IM, Obermayr RP, Brüll T, et al: Comparison of the solutions of Bretschneider, St.Thomas' Hospital and the National Institutes of Health for cardioplegic protection during moderate hypothermic arrest. *Eur Surg Res* 1998; 30: 243–251
- 35 Kempsford RD, Hearse DJ: Protection of the immature myocardium during global ischemia. A comparison of four clinical cardioplegic solutions in the rabbit hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 856–863
- 36 Sawa Y, Matsuda H, Shimazaki Y, et al: Comparison of single dose versus multiple dose crystalloid cardioplegia in neonate. Experimental study with neonatal rabbits from birth 2 days of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 229–234
- 37 Modi P, Suleiman MS, Reeves B, et al: Myocardial metabolic changes during pediatric cardiac surgery: A randomized study of 3 cardioplegic techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 67–75
- 38 益田宗孝, 富永隆治: Retrograde cardioplegia. *LISA* 1996 ; 3 : 540–544
- 39 Shiki K, Masuda M, Yonenaga K, et al: Myocardial distribution of retrograde flow through the coronary sinus of the excised normal dog heart. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 265–271
- 40 Solorzano J, Taitelbaum G, Chiu RC: Retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 201–208
- 41 Masuda M, Yonenaga K, Shiki K, et al: Myocardial protection in the coronary occlusion by retrograde cardioplegic perfusion via the coronary sinus in dogs. Preservation of high-energy phosphates and regional fusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 255–263
- 42 Yonenaga K, Yasui H, Kado H, et al: Myocardial protection by retrograde cardioplegia in atrial switch operation. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 238–242
- 43 Maddali MM, Valliattu J, Fahr J, et al: Myocardial protection during neonatal cardiac surgery. *J Trop Pediatr* 2006; 52: 59–62
- 44 Drinkwater CD Jr, Cushen CK, Laks H, et al: The use of combined antegrade-retrograde infusion of blood cardioplegic solution in pediatric patients undergoing heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1349–1355