

# Use of Hemoglobin Vesicles During Cardiopulmonary Bypass Priming Prevents Neurocognitive Decline in Rats

Masataka Yamazaki, MD; Ryo Aeba, MD; Ryohei Yozu, MD; Koichi Kobayashi, MD

**Background**—Homologous blood use is considered to be the gold standard for cardiopulmonary bypass (CPB) priming in infants despite exposure of the patient to potential cellular and humoral antigens. However, the use of hemoglobin vesicles (HbVs), artificial oxygen carriers that encapsulate a concentrated hemoglobin solution within phospholipid bilayer membranes, for CPB priming may prevent neurocognitive decline in infants. The goal of this study was to determine whether HbV use offsets hemodilution caused by patient/priming volume-mismatched CPB and thereby prevents the development of postoperative neurocognitive deficits.

**Methods and Results**—CPB was established in 28 male Sprague-Dawley rats (age, 14 to 16 weeks; weight, 450 grams) after cannulation of the tail artery and right atrium. The animals were randomly assigned to 1 of 3 groups: sham surgery (n=9), HbV (–) prime (n=10), or HbV (+) prime (n=9). CPB was conducted for 90 minutes at 200 mL/kg per minute. The hematocrit during CPB was  $10.0 \pm 1.2\%$  in the HbV (+) prime group and  $9.9 \pm 1.3\%$  in the HbV (–) prime group ( $P$ =not significant). Learning and memory function were evaluated using 2 different maze tests (Maze-1 and Maze-2, in which the arrival times to the target were measured on the first, third, fifth, and seventh postoperative days). Learning and memory function were significantly better in the HbV (+) prime group than in the HbV (–) prime group (Maze-1,  $P=0.012$ ; Maze-2,  $P=0.042$ ); there was no difference between the HbV (+) prime and the sham surgery group.

**Conclusions**—The use of HbV for CPB priming may serve as a substitute for homologous blood to prevent the unacceptable hemodilution and contribute to maintenance of intact neurocognitive function. (*Circulation*. 2006; 114[suppl I]:I-220–I-225.)

**Key Words:** cardiopulmonary bypass ■ hemoglobin ■ nervous system ■ pediatrics

Homologous blood use continues to be the gold standard for cardiopulmonary bypass (CPB) priming in infants and neonates despite exposure of the patient to potential cellular and humoral antigens. Neurologic morbidity after CPB has become an increasing concern ever since surgical mortality has decreased in infants undergoing repairs of simple and complex congenital heart diseases. CPB itself can cause neurologic morbidity because CPB gives rise to a systemic inflammatory response that is responsible for decreased cerebral blood flow and cerebral dysfunction. Although hemodilution during CPB increases both early neurologic complications and late neurocognitive performance, the use of homologous blood potentially exaggerates the CPB-derived inflammatory response and may contribute to post-CPB neurologic morbidity. Though miniaturization of the CPB circuit has reduced priming volume,<sup>1–3</sup> at the present time, however, it is still not low enough to achieve an acceptable level of hemodilution in very small patients.

Hemoglobin vesicles (HbVs) have been developed for use as artificial oxygen carriers. HbV is a solution of purified Hb that is encapsulated within a phospholipid bilayer membrane.

The oxygen-transporting ability of HbVs is comparable to that of blood.<sup>4</sup> Hb-based oxygen carriers have many potential advantages over homologous blood. First, HbV has no cellular and humoral antigens, which eliminates the risks of blood-type mismatch reaction and blood-transmittable infectious disease. Second, HbVs, which have a particle diameter of only 250 nm, are small enough to circulate through blood microvessels that can become constricted during and after CPB and through which red blood cells cannot pass. Third, HbV is very stable and can be stored as a powder for a long time.<sup>5</sup> Fourth, HbVs are captured by phagocytes in the reticuloendothelial system and are metabolized within  $\approx 7$  days, without iron or lipid deposition.<sup>6</sup> The only concern posed by HbV for clinical use is its short half-life of only 35 hours in the circulating blood. However, its quick disappearance from the circulation could be an advantage rather than a disadvantage when using HbV as a CPB priming solution in pediatric open heart surgery, because hemodilution occurs only during and soon after CPB, which is usually  $< 2$  hours in most cases.

Thus, using HbVs as the CPB priming solution instead of a crystalloid solution or homologous red blood cells could

From Divisions of Cardiovascular Surgery (M.Y., R.A., R.Y.) and General Thoracic Surgery (K.K.), Keio University, Tokyo, Japan.

Presented at the American Heart Association Scientific Sessions, Dallas, Tex, November 13–16, 2005.

Correspondence to Ryo Aeba, Division of Cardiovascular Surgery, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo, 160-8582, Japan. E-mail aeba@sc.itc.keio.ac.jp

© 2006 American Heart Association, Inc.

*Circulation* is available at <http://www.circulationaha.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000562

improve the neurologic and neurocognitive outcomes in very small patients undergoing open heart surgery. The purpose of this investigation was to determine the effects of HbVs on neurologic and neurocognitive function after CPB using a rat model.

## Materials and Methods

The authors had full access to the data and take full responsibility for their integrity. All authors have read and agree to the manuscript as written.

### Preparation of HbV CPB Prime

HbVs were manufactured and provided by the Department of Polymer Chemistry, Advanced Research Institute for Science and Engineering, Waseda University (Tokyo, Japan). HbVs were prepared under sterile conditions as previously reported.<sup>7</sup> Hb was purified from outdated donated blood provided by the Hokkaido Red Cross Blood Center (Sapporo, Japan) and the Japanese Red Cross Society (Tokyo, Japan). HbVs were suspended in a physiological salt solution at [Hb]=10 g/dL, sterilized with filters (Dismic, Toyo-Roshi, Tokyo, Japan, pore size, 0.45  $\mu\text{m}$ ), and deoxygenated with  $\text{N}_2$  bubbling for storage.<sup>5</sup> Before use, the HbV suspension ([Hb]=10 g/dL, 8.6 mL) was mixed with a solution of human serum albumin (1.4 mL; Nipro, Osaka, Japan) to adjust the albumin concentration in the vesicle suspending medium to 5 g/dL. Under these conditions, the colloid osmotic pressure of the suspension is  $\sim 20$  mm Hg (Wescor 4420 Colloid Osmometer; Wescor, Logan, Utah).<sup>7</sup> As a result, the Hb concentration of the suspension was 8.6 g/dL.

### Animal Model and Preparation

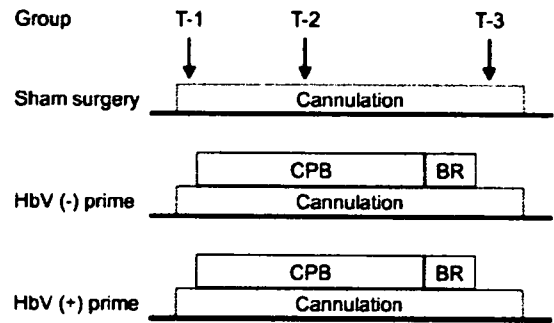
SD rats were purchased from Sankyo labo service Corp (Tokyo, Japan). The experimental protocol was approved by the Laboratory Animal Care and Use Committee of Keio University School of Medicine. It also complied with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*.<sup>8</sup>

Twenty-eight male SD rats, aged 14 to 16 weeks and weighing 450 grams, were housed in cages and provided with food and water ad libitum in a temperature-controlled room with a 12-hour dark/light cycle. The animals were anesthetized with 3.0% sevoflurane-mixed air inhalation with a vaporizer. The rats were intubated (16-gauge intravenous catheter) and mechanically ventilated. The ventilator setting included  $\text{FiO}_2$  of 0.21 and ventilatory rate of 70 cycles per minute. Anesthesia was maintained with 1.5 to 2.0% sevoflurane. Surgery was performed using aseptic technique.

CPB in the rat was performed using the surgical techniques described by Grocott et al.<sup>9</sup> Heart rate and rectal temperature were continuously monitored, and the rectal temperature was servo-regulated at 37.5°C. After systemic heparinization using 300 IU, the tail artery was cannulated with a 22-gauge angiocatheter. A 16-gauge multi-pore angiocatheter was introduced into the right internal jugular vein and advanced into the right atrium. A roller pump and custom-made CPB oxygenator/circuit were used for all the experiments.

The animals were randomly divided into the 3 experimental groups (Figure 1): (1) the sham surgery group ( $n=9$ ); (2) the HbV (-) prime group ( $n=10$ ); and (3) the HbV (+) prime group ( $n=9$ ). In the sham surgery group, the animals were cannulated but CPB was not induced. In the other groups, the CPB circuit was primed with 60 mL of human serum albumin solution either with or without HbV (the HbV (+) prime group and the HbV (-) prime group).

Normothermic CPB with a flow of 200 mL/kg per minute was performed for 90 minutes. During CPB, 100% oxygen gas was delivered to the oxygenator at 1.0 L/min. The animals were separated from CPB without the use of any vasoactive agents. After removal of the cannula, the animals were ventilated for another 30 minutes, at which point all the blood that was left in the CPB circuit was collected and centrifuged at 2000 rpm for 5 minutes, and then the precipitates were returned intravenously. Arterial blood samples were collected after placement of the CPB cannulae (T-1), 45



**Figure 1.** Experimental protocol. CPB indicates cardiopulmonary bypass; BR, blood return; T-1, T2, and T3, time for arterial blood sampling.

minutes after CPB initiation (T-2), as well as after CPB and CPB blood return (T-3). A pH/blood gas analyzer (I-STAT; Fuso, Osaka, Japan) was used to determine arterial  $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ , and pH.

After the animals recovered from the effects of the general anesthetic, they were extubated and returned to their cages. The animals were observed for 7 days, during which time they had free access to water and food.

### Neurologic and Neurocognitive Evaluation

Neurologic and neurocognitive outcomes were assessed by video-recording all behaviors of the animals, which a physician blinded to the groups reviewed collectively later.

Neurologic outcome was assessed on the days 1, 3, 5, and 7 after the operation using neurologic performance and functional disability scores.<sup>10</sup> The neurologic performance scale<sup>11</sup> consisted of a physical examination with points given for deficits. A normal examination score was 0, and the worst score was 95. The functional disability score was ranked from 1 to 5: *score 1* (no disability), able to run, explore the environment, and feed from the trough; *score 2* (mild disability), gait disturbances but able to ambulate, explore the environment, and feed from the trough; *score 3* (moderate disability), unable to walk and required bottle-feeding, but was alert and able to crawl; *score 4* (severe disability), not able to feed even with assistance and unable to crawl; and *score 5*, death.

To evaluate neurocognitive outcome, 2 different kinds of behavioral testing using maze tests (Maze-1 and Maze-2) were performed on days 1, 3, 5, and 7 after the operation.<sup>12</sup> The Maze-1 test is generally referred to as the Morris water maze test. Briefly, the Morris water maze consisted of a 1.5-m-diameter, 50-cm-deep water pool (27°C) with a submerged (3 cm below surface) hidden platform in 1 quadrant. The time to locate the submerged platform (defined as the latency) is measured to test for impairment in visual-spatial learning and memory. The animals underwent testing in the water maze with 4 trials per testing period. Each of the trials began from a separate quadrant. Testing was performed on days 1, 3, 5, and 7 after the operation. The Maze-2 test is of the type that actually has a maze-shaped pool of water with 5.5 m of total pathway length and 11 junction points, where the animals have to swim without rest until arriving at the sole exit. The time from the departure point to the goal point was measured in a similar way to that of Maze-1.

### Histopathological Examination

After completion of the neurologic testing on day 7, the animals were euthanized with 3.0% sevoflurane inhalation. The brains were harvested and stored in 4% formalin. Paraffin-embedded brain sections were then serially cut (5- $\mu\text{m}$ -thick sections) and stained with hematoxylin and eosin. A neuropathologist who was blinded to group assignment counted the total number of necrotic cells in the hippocampus (CA1-2) area.

## Physiologic Data in Each Group

	T-1			T-2			T-3		
	Sham Surgery	HbV(-) Prime	HbV(+) Prime	Sham Surgery	HbV(-) Prime	HbV(+) Prime	Sham Surgery	HbV(-) Prime	HbV(+) Prime
Arterial pH	7.59±0.06	7.60±0.04	7.61±0.05	7.58±0.05	7.44±0.10*	7.50±0.10	7.55±0.03	7.36±0.07*	7.45±0.14
Arterial PCO <sub>2</sub> , mm Hg	21.9±1.6	23.1±2.4	22.4±2.9	21.2±1.9	24.0±4.4	22.9±4.5	19.2±1.7	28.7±7.2†	27.2±7.9†
Arterial PO <sub>2</sub> , mm Hg	92.9±10.5	85.2±8.9	88.4±10.7	96.8±8.9	460.3±37.3*	452.9±38.5*	95.4±7.6	79.1±13.7	79.8±19.7
Hematocrit, %	40.7±2.4	40.4±3.1	42.0±2.5	37.4±2.3	9.9±1.3*	10.0±1.2*	37.1±1.5	28.2±2.3	27.7±4.3

Values are mean ± SD. n=9, sham surgery; n=10, HbV (-) prime; n=9, HbV (+) prime.

\* $P < 0.01$  vs sham surgery; † $P < 0.05$  vs sham surgery.

PCO<sub>2</sub> indicates partial pressure of carbon dioxide; PO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.

## Statistical Analysis

All continuous numerical data were presented as means ± SD. Intergroup comparisons were made with 1-way analysis of variance. When a significant F ratio was obtained, further analysis was performed with Scheffe F post-hoc test. Nonparametric data were analyzed using the Kruskal-Wallis test. Statistical significance was assumed when  $P < 0.05$ .

## Results

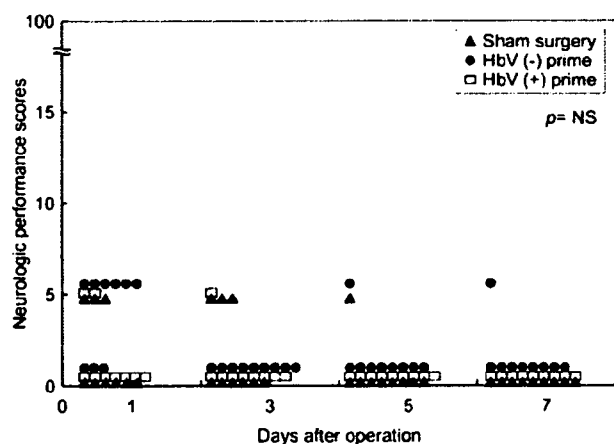
All rats survived the entire period of time needed to complete the experimental protocol. The Table shows the baseline data for the 3 groups at T-1, T-2, and T-3.

The hematocrit was lower in the HbV (-) and HbV (+) prime groups than in the sham surgery group at T-2 ( $P < 0.01$ ). The hematocrit at T-2 was  $9.9 \pm 1.3\%$  in the HbV (-) prime group and  $10.0 \pm 1.2\%$  in the HbV (+) prime group ( $P =$  not significant). The arterial pH was lower in the HbV (-) prime group than the sham surgery group at T-2 and T-3 ( $P < 0.01$ ). The arterial PCO<sub>2</sub> was higher in the HbV (-) and HbV (+) prime group than in the sham surgery group at T-3 ( $P < 0.05$ ). At T-2, the arterial PO<sub>2</sub> was  $> 400$  mm Hg in the HbV (-) prime and HbV (+) prime groups, whereas that in the sham surgery group was  $96.8 \pm 8.9$  mm Hg at T-2 ( $P < 0.01$ ).

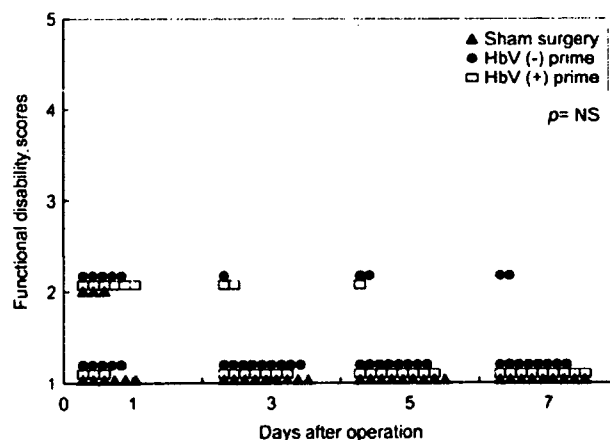
The neurologic examination showed no significant differences among the 3 groups with respect to performance and disability scores (Figures 2 and 3), and none of the groups showed any distinctly abnormal neurologic behaviors. All animals were able to feed by themselves, ambulate, and freely explore their surroundings.

Neurocognitive outcome is shown in Figures 4 and 5. The HbV (-) prime group had longer maze latencies for both maze tests compared with the other groups (Maze-1,  $P = 0.012$ ; Maze-2,  $P = 0.042$ ), indicating significant neurocognitive dysfunction after hemodilution. The maze latency curves were similar in the HbV (+) prime and the sham surgery groups. On day 1, the arrival times were similar among the 3 groups. However, subsequently, the HbV (+) prime and sham surgery groups had shorter arrival times than the HbV (-) group (Maze-1,  $P < 0.01$ ; Maze-2,  $P < 0.01$ ); the differences between the HbV (+) prime and the sham surgery groups were similar for all intervals.

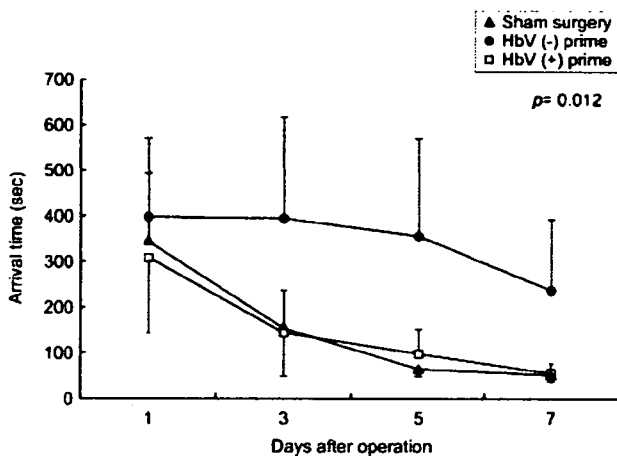
Figure 6 represents the swimming speed of the rats. The swimming speed was similar among the 3 groups and did not show any chronological change from days 1 through 7 after the operation ( $P =$  not significant), indicating that exercise capacities were intact even in animals subjected to CPB.



**Figure 2.** Neurologic performance scores after CPB on days 1, 3, 5, and 7 after the operation. Score 0 represents no neurologic deficits and 95 represents brain death. n=9, sham surgery; n=10, HbV (-) prime; n=9, HbV (+) prime. Neurologic performance scores were not different among the 3 groups. NS indicate not significant.



**Figure 3.** Functional disability scores after CPB on days 1, 3, 5, and 7 after the operation. Score 1 indicates no disability; score 2, mild disability; score 3, moderate disability; score 4, severe disability; score 5, death. n=9, sham surgery; n=10, HbV (-) prime; n=9, HbV (+) prime. Functional disability scores were not different among the 3 groups.

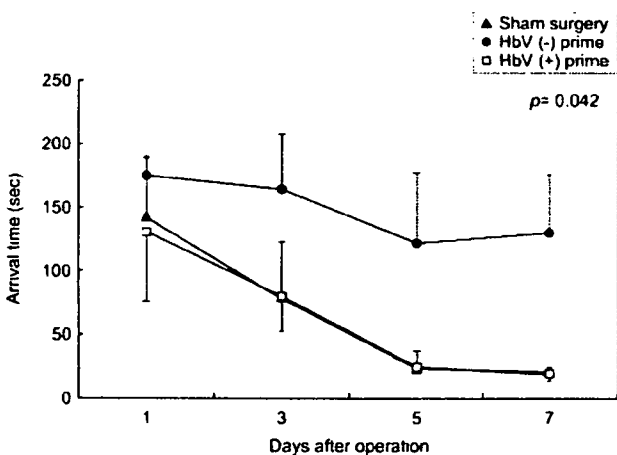


**Figure 4.** Neurocognitive outcome was assessed on days 1, 3, 5, and 7 after CPB by visual-spatial learning with the maze test (Maze-1).  $n=9$ , sham surgery;  $n=10$ , HbV (-) prime;  $n=9$ , HbV (+) prime. Analyzing the group mean latency in repeated measures analysis of variance, the HbV (-) prime group had longer latencies compared with the HbV (+) prime and the sham surgery group ( $P=0.012$ ), indicating significant neurocognitive dysfunction. HbV (+) prime group was similar to the sham surgery group ( $P=NS$ ).

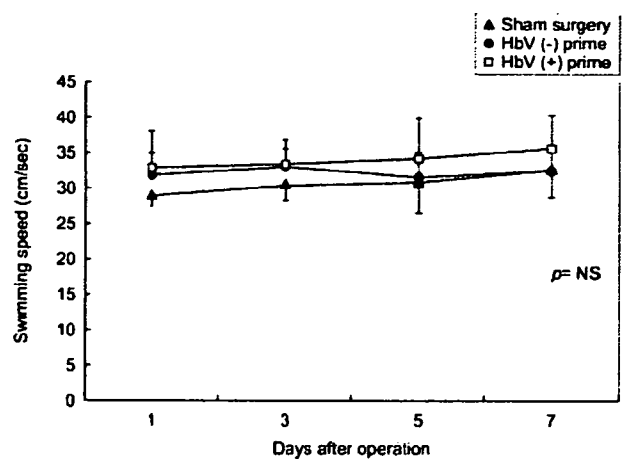
On histology there was no difference among groups with respect to the total number of necrotic hippocampal neuron cells.

### Discussion

For infants and neonates undergoing reparative and palliative surgery for simple and complex congenital heart disease, CPB techniques and treatment strategies have been rapidly evolving in the last decade. This has undoubtedly contributed to improved surgical outcomes. However,



**Figure 5.** Neurocognitive outcome was assessed on days 1, 3, 5, and 7 after CPB by testing visual-spatial learning with the maze tests (Maze-2).  $n=8$ , sham surgery;  $n=7$ , HbV (-) prime;  $n=7$ , HbV (+) prime. Analyzing the group mean latency in repeated measures analysis of variance, the HbV (-) prime group had longer latencies compared with the HbV (+) prime and the sham surgery group ( $P=0.042$ ), indicating significant neurocognitive dysfunction. HbV (+) prime group was similar to the sham surgery group ( $P=NS$ ).



**Figure 6.** Water maze swimming speed was assessed in the rats. ( $n=9$ , sham surgery;  $n=10$ , HbV (-) prime;  $n=9$ , HbV (+) prime.) The swimming speed was similar among the 3 groups, and did not show any chronological change from days 1 through 7 after the operation.

CPB still results in an inflammatory systemic reaction, which can, in turn, cause dysfunction in many end organs. In the brain, CPB decreases cerebral endothelial function<sup>13,14</sup> and blood flow, a phenomenon known as "no reflow," which appears to be highly linked to postoperative neurologic morbidity.<sup>15,16</sup>

Thus, there is a dilemma in the use of homologous blood for CPB priming in infants. The priming volume for infants and neonates has been significantly decreased by the miniaturization of commercially available CPB circuits, which include tubing, bubble filter, and oxygenator.<sup>3</sup> This progress has decreased the ratio of CPB priming volume to circulating blood volume. However, this has helped only rather large infants who could have bloodless priming without unacceptable hemodilution and/or cases that require only a very short CPB duration. Otherwise, homologous blood is mandatory to prevent unacceptable hemodilution that leads to suboptimal oxygen supply, even though there is exposure to potential cellular and humoral antigens. In common with CPB, blood transfusion by itself stimulates systemic inflammatory cytokine production.<sup>17,18</sup> Thus, homologous blood use for CPB priming may also be a risk to cerebral blood flow and function.<sup>19</sup>

Artificial oxygen carriers could be a breakthrough that helps solve this dilemma. In the past, Fluosol was used in a pig CPB model to investigate its capability to augment myocardial perfusion.<sup>20,21</sup> However, a critical adverse effect developed; there was an increased level of ionized calcium that was associated with increased myocardial contractility and anaerobic metabolism. Therefore, the clinical use of Fluosol was aborted. Izumi, who is associated with our institute, has previously found that HbV has an equivalent oxygen transporting capability to red blood cells during CPB in a dog model.<sup>22</sup> HbV has no side effect of microvascular vasoconstriction, as commonly noted in many other Hb-based oxygen carriers. This background compelled us to perform the current study.

The clinical use of HbV in CPB priming of infants and neonate could ostensibly give rise to a variety of adverse effects during the several days before the reticuloendothelial system deals with the molecule. However, previous studies using rats found that a bolus large-dose HbV infusion was associated with minor and transient deterioration in major organ function.<sup>6,23</sup> Furthermore, these potential adverse effects could be minimized by using modified ultrafiltration after CPB,<sup>24</sup> which would eventually eliminate most of the HbV from the serum.

In our rat CPB model, the hematocrit during CPB was  $\approx 10\%$ , which in clinical practice should have been treated by blood transfusion. The animals had a lower pH when HbV was not added to the CPB priming solution. However, given the hypocarbia policy with ventilation and CPB during the entire period of anesthesia, the pH was maintained at  $\geq 7.4$  even in the HbV (-) prime group, and the rats all survived during CPB and for 7 days after CPB without any neurologic morbidity. On neurohistology 7 days after surgery, the findings were similar among all 3 groups. These results indicate that the rats in the HbV (-) prime group were over-hemodiluted in terms of oxygen supply, but this hemodilution was "subclinical" when surgical outcome was evaluated by gross observation and by neurohistology. Our model may be highly sensitive in detecting subtle injury of cerebral function. Learning and memory function is one of the highest levels of cerebral function and was evaluated by 2 maze tests. It may not be surprising that mild deficits in oxygen supply during CPB were only detected by impairment of neurocognitive function without any other findings.

Our model has several limitations with respect to extrapolating to the human clinical setting. The age of the animals was not matched to that of human neonates and infants. CPB was established using peripheral access with internal jugular venous and tail arterial return without opening of the chest, induced cardiac arrest, hypothermia, and circulatory arrest. All of these less invasive CPB cannulation techniques may have contributed to the 100% animal survival rate without neurologic morbidity and allowed successful neurocognitive evaluation after CPB. However, such an approach may not necessarily mimic the procedures used for human infants and neonates undergoing open heart surgery. Another concern is species difference. To prioritize the survival of the small animals we abandoned serial measurement of intracerebral oxygen tension and cerebral blood flow, as well as repeated blood sampling for lactate extraction, inflammatory cytokine concentrations, and serologic markers of brain injury, which might have provided important information to support our hypothesis. Finally, the current study lacked a control group with homologous blood priming because of technical issues involving blood-banking in rats.

Nevertheless, the results of the current study clearly indicate that HbV can serve as a substitute for homologous blood in CPB priming to prevent the unacceptable hemodilution caused by a large difference between circulating blood and CPB priming volume. The use of HbV for CPB priming may even be potentially superior to homologous

blood priming with respect to the maintenance of intact neurocognitive function. These data also provide a rationale for further studies investigating the effect of HbV on cerebral oxygen metabolism and the inflammatory response in a larger animal CPB model.

### Acknowledgment

We are grateful to Eishun Tsuchida and his colleagues in the Department of Polymer Chemistry, Advanced Research Institute for Science and Engineering, Waseda University, for providing the HbV.

### Source of Funding

This work was supported by Health Labor Science Research Grant of Japan.

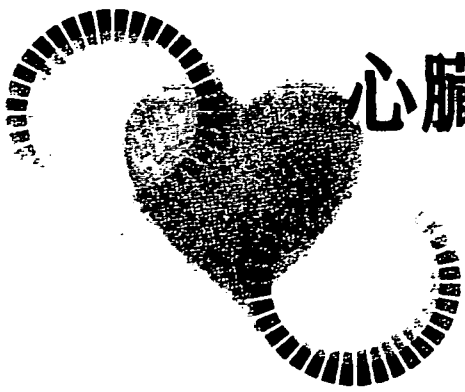
### Disclosures

None.

### References

- Shapira OM, Aldea GS, Treanor PR, Chartrand RM, DeAndrade KM, Lazar HL, Shemin RJ. Reduction of allogeneic blood transfusions after open heart operations by lowering cardiopulmonary bypass prime volume. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:724-730.
- Merkle F, Boettcher W, Schulz F, Koster A, Huebler M, Hetzer R. Perfusion technique for nonhaemic cardiopulmonary bypass prime in neonates and infants under 6 kg body weight. *Perfusion*. 2004;19:229-237.
- Karamlou T, Hickey E, Silliman CC, Shen I, Ungerleider RM. Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: the use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2005;8:3-11.
- Izumi Y, Sakai H, Hamada K, Takeoka S, Yamahata T, Kato R, Nishide H, Tsuchida E, Kobayashi K. Physiologic responses to exchange transfusion with hemoglobin vesicles as an artificial oxygen carrier in anesthetized rats: changes in mean arterial pressure and renal cortical tissue oxygen tension. *Crit Care Med*. 1996;24:1869-1873.
- Sakai H, Tomiyama KI, Sou K, Takeoka S, Tsuchida E. Polyethyleneglycol-conjugation and deoxygenation enable long-term preservation of hemoglobin-vesicles as oxygen carriers in a liquid state. *Bioconjug Chem*. 2000;11:425-432.
- Sakai H, Horinouchi H, Tomiyama K, Ikeda E, Takeoka S, Kobayashi K, Tsuchida E. Hemoglobin-vesicles as oxygen carriers: Influence on phagocytic activity and histopathological changes in reticuloendothelial systems. *Am J Pathol*. 2001;159:1079-1088.
- Sakai H, Takeoka S, Park SI, Kose T, Nishide H, Izumi Y, Yoshizu A, Kobayashi K, Tsuchida E. Surface modification of hemoglobin vesicles with polyethyleneglycol and effects on aggregation, viscosity, and blood flow during 90%-exchange transfusion in anesthetized rats. *Bioconjugate Chem*. 1997;8:15-22.
- Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences, National Research Council-National Academy of Sciences. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington, DC; National Academy Press; 1996.
- Grocott HP, Mackensen GB, Newman MF, Warner DS. Neurological injury during cardiopulmonary bypass in the rat. *Perfusion*. 2001;16:75-81.
- Priestley MA, Golden JA, O'Hara IB, McCann J, Kurth CD. Comparison of neurologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest with alpha-stat and pH-stat cardiopulmonary bypass in newborn pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:336-343.
- Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR, Scheller MS, Skilling SR, Smullin DH, Larson AA. Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits. *Stroke*. 1991;22:666-673.
- Mackensen GB, Sato Y, Nellgard B, Pineda J, Newman MF, Warner DS, Grocott HP. Cardiopulmonary bypass induces neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. *Anesthesiology*. 2001;95:1485-1491.
- Stump DA. Embolic factors associated with cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;9:151-152.

14. Wagerle LC, Russo P, Dahdah NS, Kapadia N, Davis DA. Endothelial dysfunction in cerebral microcirculation during hypothermic cardiopulmonary bypass in newborn lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1047-1054.
15. Langley SM, Chai PJ, Jagers JJ, Ungerleider RM. Preoperative high dose methylprednisolone attenuates the cerebral response to deep hypothermic circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:279-286.
16. Mezzow CK, Sadeghi AM, Gandsas A, Dapunt OE, Shiang HH, Zappulla RA, Griep RB. Cerebral effects of low-flow cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:532-539.
17. Darbonne WC, Rice GC, Mohler MA, Apple T, Hebert CA, Valente AJ, Baker JB. Red blood cells are a sink for interleukin 8, a leukocyte chemotaxin. *J Clin Invest.* 1991;88:1362-1369.
18. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Daggett CW, Scarborough JE, Meliones JN, Cheifetz IM, Jagers JJ, Ungerleider RM. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:731-735.
19. Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation.* 2003;10:319-327.
20. Engelman RM, Rousou JH, Dobbs WA. Fluosol-DA: an artificial blood for total cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1981;32:528-535.
21. Rousou JA, Engelman RM, Anisimowicz L, Dobbs WA. A comparison of blood and Fluosol-DA for cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg.* 1985;26:447-453.
22. Izumi Y, Yamahata T, Yozu R, Kobayashi K, Mukai M. The oxygen transporting capability of neo red cells (NRC) evaluated under total cardiopulmonary bypass. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46:30-37.
23. Sakai H, Horinouchi H, Masada Y, Takeoka S, Ikeda E, Takaori M, Kobayashi K, Tsuchida E. Metabolism of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) and their influence on organ functions in a rat model. *Biomaterials.* 2004;25:4317-4325.
24. Naik SK, Knight A, Elliot MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion.* 1991;6:41-50.



# 心臓手術の実際

—外科医が語る術式、  
臨床工学技士が語る体外循環法—

監修—許俊鋭 埼玉医科大学副学長

## 心内膜床欠損症に対する手術と体外循環法 —慶應義塾大学病院—

心内膜床欠損症(ECD)は、近年では atrioventricular canal defect または atrioventricular septal defect (AVSD, 房室中隔欠損症) と表記されることが多い。本稿では、ファロー四徴症(TOF)などの合併心疾患がなく、かつ二心室修復が可能なものを対象とする。また本疾患の半数以上はダウン症候群を合併している。今回、慶應義塾大学病院における心内膜床欠損症手術の術式について医師が、その術式に対応した体外循環法について臨床工学技士が解説する。

医師 慶應義塾大学医学部心臓血管外科

饗庭 了  
AEBA, Ryo

臨床工学技士 慶應義塾大学病院医用工学センター

森田 雅教  
MORITA, Masanori

医師

### 心内膜床欠損症手術の外科治療



#### 心内膜床欠損の 解剖学、病態生理

心内膜床欠損症(ECD)は、心室間交通量の度合により部分型、移行型、完全型に分類され、完全型はさらに共通前尖の形態により Rastelli A, B, C型に分類される。C型は共通前尖が分葉せず心室中隔と腱索の連続がないものをいう。A型は共通前尖が分葉している部分において多数の細かな腱索によって支持されている。B型はまれである。しかし、心内膜床は発生学上、心房中隔と心室中隔とともに、僧帽弁や三尖弁に相当する左右房室弁を形成する基になる(図1)ので、ECDは形態上も病態生理上も症例ごとで異なり、分類することよりも1つのスペクトラムとしてとらえるほうが理解しやすい。

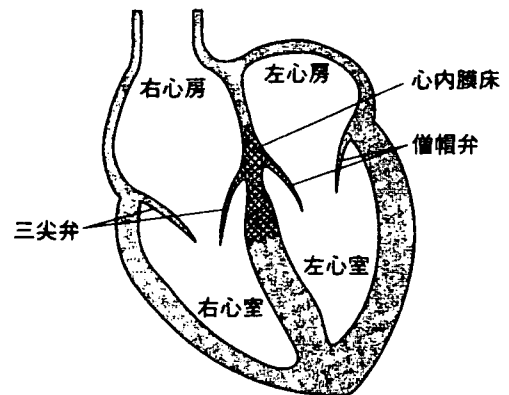


図1 心内膜床の位置

部分型は、心房位での左右短絡のみで心室間交通のないものをいい、一次孔欠損(ostium primum)と表記されることもある。左側房室弁(僧帽弁に相当)の前尖には cleft といわれる裂け目があり、これは腱索附着による左室自由壁からの支持がないという点で、正常僧帽弁交連

の弁接合と大きく異なっている。左右房室弁は心室中隔の尾根と接合することにより連続しているが、それらの弁口は互いに独立している。修復術の適応が心房間交通のみである場合は、二次孔型心房中隔欠損と同様、3歳以上が手術時期となる。しかし、左側房室弁閉鎖不全による左心不全を呈する場合には早期に手術する。

移行型は、心室間交通が少量のみ存在するもので、一般的に部分型よりも心房位での左右短絡・僧帽弁閉鎖不全ともに高度で、しばしば、より早期に修復術が必要になる。また部分型と異なり共通前尖と共通後尖は連続していないが、ごく短い腱索により心室中隔の尾根に固定されている。

完全型は、心房位での左右短絡に加えて心室間交通が大きく、unrestrictive（血行力学上無制限な交通）になっているものを指す。乳児期に多量の心室間左右短絡による左心不全症状、または肺血管閉塞性病変の進行をきたすことが多いため、乳児期早期が修復術の適切な時期である。特にダウン症候群の場合には肺血管閉塞性病変の進行が速いので、特に修復術時期を遅らせないことが重要である。左右房室弁は共通となっていて、その形態も症例ごとで異なる。

外科的に最も重要な解剖学的ポイントは左側房室弁の形態であり、一般に左側弁尖の形成が良好なほど、左側方尖が付着している弁輪周囲に占める角度が大きいほど、また左側共通前後弁尖を支持する腱索が豊富なほど、修復が容易である。

### 心内膜床欠損症に対する手術

修復術の至適時期については前述の通りである。なお、肺動脈banding（絞扼）術の適応は、現在では人工心肺の絶対的禁忌（脳出血やRSウイルス感染など）に限定されている。手術術式は完全型を中心に記述する。

まず、胸骨正中切開し、胸腺部分切除の後、心房中隔パッチ用に心膜を採取し、動脈管は体外

循環前に閉鎖しておく。人工心肺のカニューレーションは、上行大動脈に送血用を、上下大静脈に脱血用を挿入し、中等度低体温高流量体外循環とする。左室ベントを右上肺静脈より挿入する。上行大動脈を遮断し、順行性心筋保護液注入により心停止とする。房室間溝に平行に大きく右房切開をする。房室弁の形態を歪ませないように配慮して吊り糸をかけて視野を展開する。この手術では、十分な時間をかけて心内解剖を評価し、修復の全体的計画を決定してから修復の針糸をかけ始めることが特に肝要である。

左室内を晶液で充満させて共通房室弁を閉鎖位とし、心室中隔尾根上で共通前後弁尖のkissing point（接合点）を見付けて、これを中心として分割線を決める。分割線の約80%の長さを長径とした半弧形Gore-Tex®パッチを作成して心室中隔欠損閉鎖用とする。まずこのパッチの弧状下縁を心室中隔右側面に連続縫合で縫着する。腱索付着を可及的に温存する。次に、Gore-Tex®パッチの上縁、共通前後弁尖の分割線、心房中隔パッチ下縁の順でU字縫合をかけ固定する(図2)。心房中隔パッチの後側縫合線をとるときの房室結節の避け方は右房側と左房側の2法があり、我々は後者を採用している(図3)。なお、房室結節の位置の指標はあくまでも心室中隔と後側弁輪の接点であり、しばしば左房側変位がみられる冠静脈洞開口部ではない。

次に、左側房室弁形成のために再び左室を充満させる。弁形成の内容はcleft閉鎖と必要に応じてKay-Reed弁輪縫縮である。原則としてcleftは全長にわたり閉鎖する。理由は、この部分の残存/再発閉鎖不全が再手術の原因のほとんどであるからである。最後に、心房中隔パッチを連続縫合で縫着して心内操作を終了する。心拍動再開を待つて右房切開を閉鎖し、体外循環から離脱する。心房と心室にペーシングリード、肺動脈カテーテルを挿入して閉胸する。

移行型、部分型においては、基本的に心室中隔欠損を除いた後半部分と同等と考えてよい。





図2 術中写真

LLL:左側方尖, LSL:左上方尖, LIL:左下方尖, CS:冠静脈洞, AV node:房室結節, IAP:心房中隔パッチ。

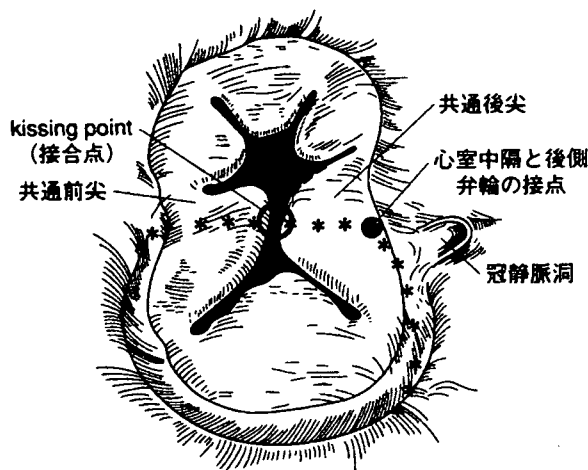


図3 共通房室弁と慶應義塾大学病院における心房中隔パッチ縫着線(\*)

### 術式に関連した周辺知識

体外循環離脱後、血行動態が不安定なときには、エコー検査で特に左側房室弁機能を評価することが肝要である。ECDは術後数日までの間に肺高血圧crisis (急激な発症)を引き起こすリスクが高いため、肺動脈圧を連続的に監視しながら、高濃度酸素、高換気量、筋弛緩による呼吸管理を必要な時間行うことにより、そのリスクを最小限とする。もし肺高血圧crisisを引き起こした場合には、一酸化窒素ガス吸入療法を行う。

## 慶應義塾大学病院における標準的小児体外循環システムと心内膜床欠損症手術に対する体外循環

### 1 標準的小児体外循環システム

#### 1-1 人工心肺システム構成

STÖCKERT社製人工心肺装置「SIII インファントモデル」(ポンプコンソール3基ベース)にて小児から成人の体外循環まで対応可能なシステムを構成している。ローラポンプはすべてダ

ブルヘッドポンプ(直径85 mm)を使用する。送血ポンプは症例によりポンプヘッド部のチューブ径1/4インチ(流量 $\leq 1.5$  l/min)と5/16インチ(流量 $\leq 2.0$  l/min)を使用し、流量 $> 2.0$  l/minの症例より遠心ポンプを使用する。脱血方法は全症例、陰圧吸引補助脱血とし、充填量の削減、操作性・視認性の向上を図っている。表1に体外循環の回路サイズと充填量を示す。また、このほか

表1 慶應義塾大学病院における体外循環の回路サイズと充填量

患者区分(体重)	≤ 10 kg	≤ 15 kg	≤ 20 kg	≤ 30 kg	≤ 40 kg	> 40 kg
回路区分	SSS	SS		S	M	L
ポンプ種類	ローラポンプ			遠心ポンプ		
ポンプチューブ [インチ]	1/4	5/16				
送血回路 [mm]	4.5	6	6	6	8	10
脱血回路 [mm]	6	6	6	8	10	10
充填量 [ml]	230	265	375	450	650	850
充填薬剤組成	血液充填(体重<7 kg) * 白血球除去洗浄赤血球 130 ml 新鮮凍結血漿 (FFP) 80 ml 20%アルブミン溶液 25 ml 20%D- マンニトール溶液 4 ml/kg ヘパリン 2 ml  アルブミン充填(7 kg<体重<10 kg) 5%アルブミン溶液 150 ml 重炭酸リンゲル 50 ml 20%D- マンニトール溶液 4 ml/kg ヘパリン 2 ml			無輸血・無血液製剤充填(10 kg<体重) 重炭酸リンゲル 適量 ヘスバンダー 5~10 ml/kg (最大 500 ml) 20%D- マンニトール溶液 4 ml/kg (最大 300 ml)		

\* 重炭酸リンゲル液 500 ml で洗浄限外濾過処理を行う。



図4 慶應義塾大学病院における体外循環システム

にV-V MUF用にJMS社製血液ポンプ「MF-01」を2基搭載する(図4)。

### 1-2 特徴

新生児・乳幼児は、成人に比べて毛細血管の透過性が高く、体外循環において水分・血漿成

分が間質へ漏出しやすい状況にある。よって、体外循環中あるいは体外循環後の浮腫を軽減するためには、①希釈率を低くすること、②異物接触面積を少なくし、凝固線溶系、補体系、キニン・カリクレイン系、血小板、白血球、サイ

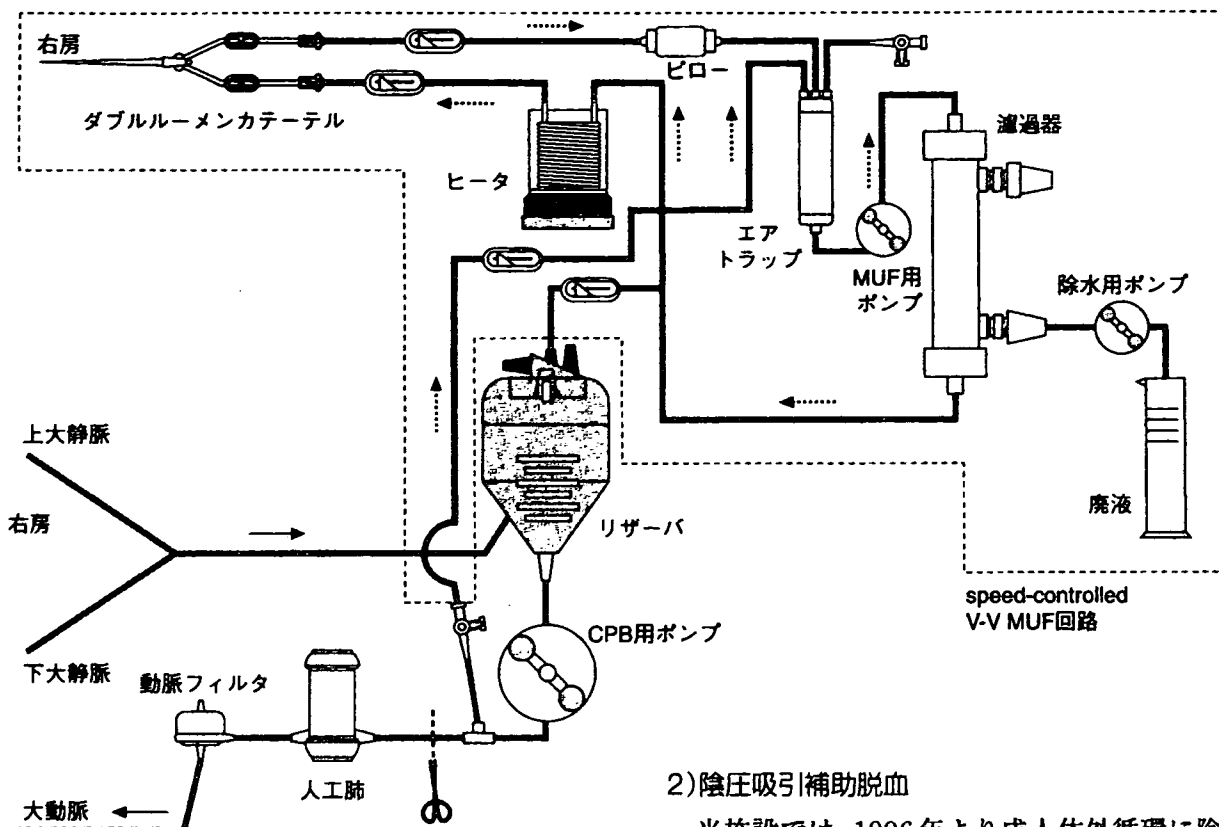


図5 MUF回路図

トカインなどの活性化あるいは亢進を抑えるために体外循環回路を小型化すること、③充填液中あるいは血中の有害物質を除去することが必要である<sup>1)</sup>。当施設では、分離型ローラポンプの使用や陰圧吸引補助脱血を用いて他の脱血方法に比べ回路を短縮することで体外循環回路を小型化し、充填液の洗浄限外濾過処理、DUF、MUFを行うことで充填液中や血中の有害物質の除去を行っている。

### 1) 充填血洗浄・血液充填組成

白血球除去洗浄赤血球(緊急手術の場合は赤血球MAP血)1単位(130 ml)、FFP 1単位(80 ml)、20%アルブミン溶液 25 ml、20%D-マンニトール溶液 4 ml/kg、ヘパリン 2 ml、重炭酸リンゲル液 500 mlで体外循環回路の充填を行う。充填液が十分に攪拌されたことを確認した後、ヘマトクリット(Ht) 25~30%になるように500 ml +  $\alpha$ の限外濾過を行い、カリウムをはじめとする電解質の補正および有害物質の除去を行う<sup>2)</sup>。

### 2) 陰圧吸引補助脱血

当施設では、1996年より成人体外循環に陰圧吸引補助脱血を導入し<sup>3)</sup>、1999年以降、小児を含むすべての体外循環で陰圧吸引補助脱血を行っている。小児体外循環においては、落差脱血に比べ1~2サイズ細身のカニューレを使用し、体外循環開始時の陰圧を-30 mmHgとし、脱血量に合わせて適宜増減させる。最大陰圧を-80 mmHgとしているが、ほとんどの症例では-40~-50 mmHgの陰圧で必要脱血量を得ることができる。このとき、脱血回路への気泡の混入とコラップス\*1に留意する。また、血液に掛かる陰圧を正確に測定するために、脱血回路において陰圧の測定を行っている。

### 3) speed-controlled V-V MUF

当施設では、心房中隔欠損症(ASD)を除く20 kg未満の体外循環症例にV-V MUFを施行している。MUFの血液ポンプのほか、濾過にもローラポンプを使用しているため、濾液のspeed-controlが容易<sup>4)</sup>である(図5)。V-V MUF用のカ

#### \*1 コラップス

脱血カニューレが、過陰圧などにより血管壁に吸い付いてしまう現象。

テーテルは透析用ダブルルーメンカテーテル(12 Fr.)を右房より挿入し、血流量( $Q_B$ )、濾過流量( $Q_F$ )は体重に関係なく、 $Q_B$  120 ml/min,  $Q_F$  40 ml/minとし15分間行う。人工心肺(CPB) 離脱と同時にMUFを開始し、置換液は人工心肺回路内残血を使用、必要に応じて濾過型人工腎臓用補液、アルブミン製剤、重炭酸リンゲル液などを追加する。

## 2

### 心内膜床欠損症根治手術に対する体外循環

心内膜床欠損症(ECD)手術時の体外循環は次のように行う。

#### 2-1 体外循環開始前

- ① 充填血液の洗浄限外濾過処理の確認(Ht, カリウム濃度, pHなど)。
- ② 中心静脈圧(CVP)のラインよりヘパリンを3 ml/kg投与する。2分後、活性化凝固時間(ACT)の測定を行う。
- ③ ACTが200秒を超えたら、サクションポンプを回し始める。送血のカニューレーションを開始する。
- ④ 送血回路接続後、拍動チェック、送りテストを行う。以降、血圧に留意しながら、脱血カニューレーション中の出血時など、必要に応じて適宜送血を行う。

#### 2-2 体外循環開始時

- ① 急激かつ異常な送血圧の上昇に注意しながら

表2 体外循環血流量

患者体重 [kg]	血流量 [ml/kg/min]
< 5	200 以上
5 ~ 8	180
8 ~ 10	160
10 ~ 12	150
12 ~ 15	130
15 ~ 20	120
20 ~ 30	100
30 ~ 40	80 ~ 100
40 ~ 50	70 ~ 90
50 <	60 ~ 80

体外循環を開始する。

- ② 陰圧を - 30 mmHg から適宜増加させながら、予定灌流量まで血流量を上げていく(表2)。予定流量が得られなければ術者に報告し、脱血カニューレの位置を調整する。

- ③ 呼吸(換気)の停止。

#### 2-3 完全体外循環(図6)

- ① 上大静脈をスネアし、脱血量に変化がないか確認する。脱血量が減少するようであれば、上大静脈のカニューレの位置を調整する。
- ② 下大静脈でも同様のテストを行う。上下大静脈とも問題なければ完全体外循環に移行する。

#### 2-4 大動脈遮断

- ① 大動脈遮断時の送血圧の上昇に注意する。
- ② 心筋保護液を注入(10 ml/kg)し、心停止を得る。20 kg未満の症例では、術野にてシリンジで注入する。

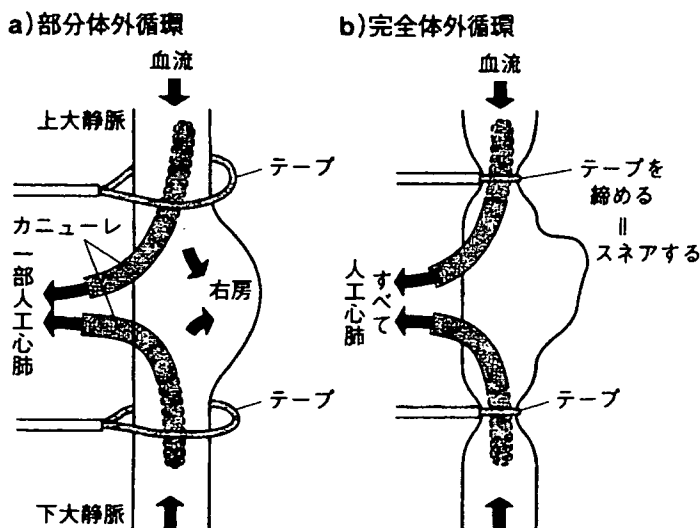


図6 部分体外循環と完全体外循環

人工心肺の開始時および離脱時には、生体での循環と人工心肺による循環の両方が行われる。このように、循環の一部を人工心肺で担っている状態を部分体外循環(a)という。完全体外循環(b)は、開心操作を行うために上大静脈・下大静脈にそれぞれ通したテーブで上下大静脈を締め(スネアするという)、上大静脈・下大静脈の血流を人工心肺に導き、体循環を人工心肺で維持する状態。

- ③局所心冷却法を施行する。以降10分ごとに局所心冷却を行う。
- ④必要な薬液の投与、輸液、輸血などを行う。
- ⑤大動脈遮断解除直前に、心筋浮腫軽減の目的で20%D-マンニトール2 ml/kgを投与する。
- ⑥体外循環離脱時、直腸温で35.5℃以上となるように、ゆっくりと復温・保温を開始する。

#### 2-5 大動脈遮断解除～部分体外循環

- ①キシロカイン(4 mg/kg)を投与する。
- ②拍動の再開を確認・観察し、必要であれば除細動を行う。
- ③徐脈であればペーシング、あるいはイソプレナリン0.01 mgを投与し、心拍数を観察する。
- ④経食道エコーガイド下でルートおよびベントよりエア抜きを行う。
- ⑤必要であればカテコラミン・血管拡張剤などの投与を開始する。

#### 2-6 体外循環離脱

- ①呼吸(換気)再開。
- ②塩化カルシウムを投与し、体血管側に容量負荷を行う。
- ③経食道エコーによる壁運動、房室弁の評価を行う。
- ④血圧、CVPを観察しながら徐々に血流量を下げる。血流量が半分になったら下大静脈のカニューレを抜去する。
- ⑤MUFを準備する。

#### 2-7 体外循環離脱後

- ①上大静脈のカニューレを抜去し、そこからMUF用のダブルルーメンカテーテルを挿入し、速やかにMUFを開始する。
- ②MUFの効果を観察しながら、徐々にCVPを下げる。MUF施行中は体温の低下に注意する。

- ③MUF終了後、投与ヘパリンと等量の硫酸プロタミンを投与する。

## 3

### 心内膜床欠損症手術の 体外循環のポイント

ECDにおける体外循環のポイントは次の通りである。

- ①ECDは完全型、不完全型に大別されるが、その中間型や移行型も存在し、ECDのタイプ・症状により、手術時期・患者体重に幅がある。
- ②当施設においてはASD、心室中隔欠損症(VSD)、ECD、ファロー四徴症(TOF)などの軽症例では、体外循環中の最低Ht値を20%以上としているため、7 kgを無輸血充填の限界としている。
- ③ECDの手術では、完全型、不完全型にかかわらず、僧帽弁の逆流テストを行うことが多い<sup>5)</sup>。逆流テストの水分により体外循環中の血液の希釈が進むため、患者の体重によっては積極的に除水を行う必要がある。
- ④体外循環中の灌流圧は30～40 mmHgとし、クロロプロマジン<sup>5)</sup>を1～6 mg/kg分割投与するが、30 mmHgを下回る場合は血流量を上げて対処する。昇圧剤は使用しない。このことは尿量の確保においても重要である。
- ⑤小児開心術においては、腎臓の未熟性ゆえに術後腎不全の危険性が高い。術後腎不全の予防・術後の浮腫の予防のため尿量の確保は重要である。体外循環開始時にフロセミド5～10 mgを投与し、10～15分後、尿量が10 ml/kg/hrを下回るようであれば追加投与を行う。
- ⑥ECDの体外循環は、軽度低体温～常温で行う。

### 略語一覧

ACT:	activated coagulation time	CS:	coronary sinus
ASD:	atrial septal defect	CVP:	central venous pressure
AV:	atrio-ventricular	DUF:	dilution ultrafiltration
AVSD:	atrioventricular septal defect	ECD:	endocardial cushion defect
CPB:	cardiopulmonary bypass	FFP:	fresh frozen plasma

<b>Ht:</b>	hematocrit	<b>MAP:</b>	mannitol-adenine-phosphate
<b>IAP:</b>	inter-atrial patch	<b>RS:</b>	respiratory syncytial
<b>LIL:</b>	left inferior leaflet	<b>TOF:</b>	tetralogy of Fallot
<b>LLL:</b>	left lateral leaflet	<b>VSD:</b>	ventricular septal defect
<b>LSL:</b>	left superior leaflet	<b>V-V MUF:</b>	venovenous modified ultrafiltration

## ■文 献

- 1) 角 秀秋: 新生児, 乳児体外循環, 体外循環と補助循環, 四津良平 (編), p79-88, 日本人工臓器学会, 2003
- 2) Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, et al: Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants, *N Engl J Med* 351(16): 1635-1644, 2004
- 3) 森田雅教, 四津良平, 又吉 徹ほか: 陰圧吸引補助脱血に適した体外循環回路の作成と臨床使用経験, *人工臓器* 29: 356-356, 2000
- 4) Aeba R, Matayoshi T, Katogi T, et al: Speed-controlled venovenous modified ultrafiltration for pediatric open heart operations, *Ann Thorac Surg* 66(5): 1835-1836, 1998
- 5) 小柳 仁, 黒澤博身 (編): 心臓血管外科手術のための解剖学, p34-37, メジカルビュー社, 1998

本コーナーでは、読者の皆様からのご意見・反論・質問など募集いたします。お寄せいただいたご意見は、誌面にてご紹介させていただく予定です。下記宛先までお送り下さい。お待ちしております。

宛先:

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-5-1

興和一橋ビル別館3階

秀潤社「Clinical Engineering」編集部宛

E-mail: ce@shujunsha.co.jp

## 修正大血管転位症

修正大血管転位(**congenitally corrected transposition of the great arteries**)とは、解剖学的な接合関係が右房-左室-肺動脈、左房-右室-大動脈である先天性心奇形である。内臓心房位が正位と逆位の場合がある。

手術適応となることの多い先天性病変は心室中隔欠損、肺動脈狭窄であるが、経過観察中に三尖弁(左側房室弁)閉鎖不全とそれに引き続いて生じる右室機能不全より手術適応となる例も多い。生命予後はこれらの有無と程度が関与する(1)。また高度房室伝導障害の発生頻度も高い。本症に対する外科術式としては機能的修復術(**conventional repair**)と解剖学的修復術(**anatomical repair** または **double-switch** 手術)が主として選択される。

### (1) 外科手術に必要な解剖学的特徴

房室伝導系に関しては原則として房室結節が前方と後方の2個存在し、心房中隔と心室中隔の **alignment** がずれている本疾患の特徴によって、心室中隔との距離がより短い方の房室結節のみがより下位の伝導系組織(**His 束**)と接続し、伝導系として機能する。この原則に基づいて内臓心房位が正位の場合には前方房室結節が機能することが多くなり、心房中隔の前方 **limbus** が右側房室弁弁輪に達した地点に位置する。これより **His 束** は線維三角を貫き肺動脈弁弁輪の前方をまわって **VSD** 辺縁に達しその上前縁を下降していく。内臓心房位が逆位の場合には心房中隔と心室中隔の **alignment** が症例により大きく異なるため機能する房室結節は前方のことも後方のこともある。また両方の結節と心室中隔との距離が近似している場合両方の結節がそれぞれ **His 束** を従え **VSD** 辺縁で **sling** を形成し頻拍性不整脈の原因となることがある。

大血管の関係は、内臓心房位が正位の場合、大動脈が左前、肺動脈が右後になる。肺動脈の基部は、正常心の大動脈基部と同様に両方の房室弁と接するが、両房室弁間への **wedging** が浅い。

冠動脈走行に変異が少ないが、両方の **facing sinus** から正常心の鏡像型をとる場合が最も多い。

### (2) 心内修復術式

#### (1) **conventional repair**

この術式では合併する病変に対する修復のみを行う。右室/三尖弁の機能が正常の症例がこの適応になりうる。手術術式は **anatomical repair** に比較してより **simple** であり、手術手技として低侵襲であるといえる。また心房や心室内の縫合線も少なく、これに起因もしくは関連する遠隔期不整脈の発生頻度が少ないことが期待される。しかしながら、解剖学的接合関係の異常は放置するので、修復術後も解剖学的右室や三尖弁が術前と同様に体血圧に曝される。これらの構造物の機能が長期遠隔期に低下する懸念がある。歴史的にも 1957

年以降 **anatomical repair** が発表される 1990 年までの中心的存在であった。これらの比較的古い時代に報告された **conventional repair** 後の長期成績は **Fontan** 手術後のものと同様に **mortality, morbidity** とともに二相性の曲線を描いて上昇するものであったが、(2)。最近の適応を選んだ **conventional repair** の中期遠隔成績は良好であり、両者の優劣の判定にはさらに長期の経過観察による比較を必要とする。以下にこれらの病変に対する修復術式について述べる。

#### (i)心室中隔欠損(ventricular septal defect 以下 VSD)

VSD が存在する場合は血行動態的に **unrestrictive** なサイズがあり、**inlet** よりに位置する。到達経路は右房切開、経僧帽弁で可能である。パッチ閉鎖のための針糸は **De Leval** ら (3) の提唱するように **concordant heart** と同様に経右房、経右側房室弁 (僧帽弁) がもっとも一般的である (図 1)。VSD の前下縁では VSD 越しに解剖学的右室側の心室中隔に針糸をかけ **patch** を組織に固定して、残りの部分の運針を解剖学的左室側より進める。His 束の位置は VSD 辺縁の解剖学的左室側で青白い筋としてしばしば視認可能である。また VSD 越しに三尖弁 (左側房室弁) 内側乳頭筋の付着部位を確認することが重要で、たとえ軽度の **straddling** (内側乳頭筋が VSD の辺縁に付着している) であっても、刺激伝導系と三尖弁 (左側房室弁) 内側乳頭筋の両方の機能を温存することは困難であるため **anatomical repair** など他の術式を考慮すべきである。

#### (ii)肺動脈狭窄

VSD と合併する肺動脈狭窄に対する外科的手技を述べる。狭窄部位は弁下部と弁輪低形成、弁尖の可動性低下、およびそれらの組み合わせである。狭窄解除の術式として以下のものから狭窄度や解剖学的左室-肺動脈空間的位置関係に応じて選択する。なお、過度の狭窄解除は解剖学的左室の機能障害とともに心室中隔の左室側への変位に伴う三尖弁内側乳頭筋の変位によって生じる三尖弁閉鎖不全の発生を招きむしろ有害である。

**Patch** 拡大術は、弁輪径が軽度ないし中等度に小さい場合に適応となる。解剖学的左室流出路-肺動脈弁輪切開線は右側 (解剖学的左) 冠動脈を避けて背側に置く方法と解剖学的左前下行枝と房室間溝の間におく方法があるが、いずれも左室漏斗部が欠落または低形成となっているために有効な狭窄解除が可能となる症例は比較的限定される。

心外導管による修復術 (**Rastelli** 型手術) は最も頻繁に用いられる狭窄解除法である。冠動脈走行の形式により解剖学的左室流出路切開が不能な場合などに適応がある。筆者 (4) は左室心尖部に (心尖部よりではなく) 心室切開をおく術式を提唱している (図 2)。心室切開を置く前に心室の内側から指で僧帽弁乳頭筋の付着部を確認し、これを避けて切開することが肝要である。この方法では胸骨との接触を避けて必然的に心外導管は長くかつ湾曲したものになるが、そのために導管の寿命が限定されることはない。

#### (2) anatomical repair (double-switch)

**Anatomical repair** では **discordant** な房室関係と **discordant** な室大血管関係を共に **concordant** な関係に修復する術式である。複雑な手術手技のために手術時間が遷延するに



もかわらず、非常に良好な早期成績が複数の施設から報告されている (5,6)。この術式により、**conventional repair** で長期遠隔期に潜在的に生じる解剖学的右室/三尖弁の機能不全を回避するのがねらいである。事実、少なくとも術後 10 年までの遠隔成績は当初の期待に沿う良好なものといえる (7)。適応に関しては施設間で大きなばらつきが存在し、可及的に **anatomical repair** を行う意見もある一方、心房内血流転換術にともなう洞不全や心房粗細動の発生や上大静脈/肺静脈の再狭窄、**Rastelli** 型手術に伴う長期遠隔期の **mortality** および各種 **morbidity** の発生頻度の高さを懸念する意見もある。この術式の適応が狭い施設においても解剖学的右室機能不全や三尖弁閉鎖不全に陥った症例、三尖弁構造異常 (**Ebstein** 化や **straddling** など) の認められる症例で行われる。

房室関係修復術として **Senning, Mustard** が、室大血管関係修復術として **arterial switch, Rastelli** 型の術式の組み合わせが存在する。なお **double-switch** という用語には現在混乱が見られ **arterial switch** による室大血管関係修復 と **Senning**, または **Mustard** の組み合わせのみを指す専門家と **anatomical repair** の総称を指す専門家が混在している。

**Senning, Mustard** の心房内血流転換術をこの疾患に行う場合、心房中隔の **malalignment** が必ずみられること、また **mesocardia / dextrocardia** がしばしば合併することにより、デザインの上で心房切開線や **Senning** のときの中隔 **flap** に **patch** 延長の必要性など、**concordant heart** の場合のものとはかなり異なることが多い。この潜在的 **morbidity** を回避するために、**hemi-Mustard** 法と呼ばれる心房内 **baffle** を僧帽弁と肺静脈開口部の間にあて下大静脈血を三尖弁口に **re-routing** し、上大静脈血は両方向 **Glenn shunt** をおいて肺動脈と吻合する **1+1/2** 心室修復 (**one-and-one-half ventricular repair**) とする方法も開発されている。

**Rastelli** 術は肺動脈弁が機能的形態的に異常である場合に選択される。解剖学的右室からの心外導管の位置は胸骨の直下になることを避けて大動脈の左側 (内臓心房位が逆位の場合は右側) を通して肺動脈に渡すことが望ましいが肺動脈のサイズや位置により胸骨の直下を横切る形にならざるを得ない場合も多い。

**Arterial switch** をおこなう場合は肺動脈弁が形態的機能的に正常であることが絶対条件であり、術前の血行動態によってはこれらがマスクされていることがあることに留意する。また冠動脈の走行異常も時々みられ、特に単一冠動脈で冠動脈の移植が困難になるケースも存在する。

## 参考文献

1. McGrath LB, Kirklin JW, Blackstone EH, Pacifico AD, Kirklin JK, Barger LM Jr. Death and other events after cardiac repair in discordant atrioventricular connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:711-28.
2. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Congenitally corrected transposition of the great arteries and other forms of atrioventricular discordant connection. In: *Cardiac Surgery*, 3<sup>rd</sup> eds. New York, 2003, Churchill Livingstone.
3. de Leval MR, Bastos P, Stark J, et al: Surgical technique to reduce the risks of heart block following closure of ventricular septal defect in atrioventricular discordance, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:515-26.
4. Aeba R, Katogi T, Koizumi K, Iino Y, Mori M, Yozu R. Apico-pulmonary artery conduit repair of congenitally corrected transposition of the great arteries with ventricular septal defect and pulmonary outflow tract obstruction: A 10-year follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1383-7.
5. Ilbawi MN, DeLeon SY, Backer CL, Duffy CE, Muster AJ, Zales VR, Paul MH, Idriss FS. An alternative approach to the surgical management of physiologically corrected transposition with ventricular septal defect and pulmonary stenosis or atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100:410-5.
6. Imai Y, Sawatari K, Hoshino S, Ishihara K, Nakazawa M, Momma K. Ventricular function after anatomic repair in patients with atrioventricular discordance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:1272-83. Van Praagh R, Papagiannis J, Grunenfelder J, Bartram U, Martanovic P. Pathologic anatomy of corrected transposition of the great arteries: medical and surgical implications. *Am Heart J*. 1998;135:772-85.
7. Langley SM, Winlaw DS, Stumper O, Dhillon R, De Giovanni JV, Wright JG, Miller P, Sethia B, Barron DJ, Brawn WJ. Midterm results after restoration of the morphologically left ventricle to the systemic circulation in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1229-41.

図 1

VSD への経僧帽弁到達と房室伝導系損傷を回避する縫合糸の置き方  
頭側が上。房室結節と左側 His 束の位置の想像図



図 2

内臓逆位を伴う本疾患{I,D,D}に対する Rastelli 型 conventional repair :  
Y 型人工血管を用いた心尖部・両側肺動脈間の心外導管に注目

