

他施設からの全データの集積と解析を待つ必要がある。

F. 研究発表

本研究課題に関連する今年度の研究発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

本研究課題に関連する当該事項の登録はない。

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化比較試験に関する研究

分担研究者 小宮達彦 倉敷中央病院 心臓血管外科 主任部長

研究要旨：大動脈弓部全置換術において、中等度低体温法と超低体温法のどちらが優れているか、多施設共同研究を行なうこと。

A. 研究目的

当院では 2002 年までは、最低体温 20 度前後の超低体温法で弓部大動脈の手術を行っていたが、2003 年からは 25 度前後で手術を行うようになり、2005 年からは症例の難易度に応じて 25 度から 28 度で手術を行うようになった。脊髄障害や重篤な腎障害の発生がないことより 2006 年からは 28 度の中等度低体温下の手術を標準術式としてきた。今回の共同研究は、以前から行なわれてきた超低体温下弓部大動脈全置換術と近年行なわれるようになってきた中等度低体温下弓部大動脈全置換術の手術成績を多施設にて比較することが目的である。

B. 研究方法

当施設では 2007 年 4 月に分担研究の依頼を受け準備を開始し、2007 年 8 月に院内倫理委員会の承認を得た。2007 年 10 月に仙台にて会合があり、研究方法について主任研究員等より説明があった。その後、高次脳機能検査を院内で施行できるように指導を受け、また超低体温時における麻酔、人工心肺プロトコルを設定し患者登録の準備を整えた。

C. 研究結果

別の治験を行なっている関係もあり、2007 年には症例の登録までは至らなかった。

D. 考察

超低体温下の胸部大動脈瘤の手術は出血増加や手術時間延長の懸念がある。JSTAR1 においては中等度低体温法の優位性が示唆されている。当院でもすでに 28 度の中等度低体温法が標準術式となっている。このため、超低体温法で手術を行うことにやや抵抗感があったが、エビデンスを基に日本の研究成果を発信するという理念に共感して本研究に参加させて頂いた。

E. 結論

2007 年に分担研究の依頼を受け、研究開始の準備を整備したが、症例登録には至らなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

坂口元一、小宮達彦、田村暢成、小林 平、古川智邦、松下明仁、砂川玄悟、村下貴志、菅野勝義、渡邊 隼、林 祥子： 遠位弓部大動脈瘤手術における脳合併症の検討。

第 60 回日本胸部外科学会定期学術集会、仙台、2007

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

本研究課題に関連する当該事項の登録はない

弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化
比較試験に関する研究

分担研究者 長束一行 国立循環器病センター 内科脳血管部門

研究要旨：弓部置換術の高次脳機能への影響を検討するため、高次脳機能と MRI 検査を行い、20 度群と 28 度群で比較をした。MRI の T2*画像でほとんどの症例で微小な低吸収域が増加しており、術中に微小な出血が生じていることが示唆された。

A. 研究目的

本研究では、28℃中等度低体温下弓部全置換術と 20℃超（深度）低体温下弓部全置換術について多施設でランダム化比較試験を行い、28℃中等度低体温下弓部全置換術の安全性と有効性を検討することを目的とする。

分担研究者としては特に手術の脳機能および器質的变化の有無を検討することを目的とした。

B. 研究方法

術前および術後に高次脳機能検査、MRI を施行し、前後の変化について検討した。高次脳機能としては国際的に consensus の得られている core battery を中心に、auditory verbal, trail making test, grooved pegboard, digit span, Benton visual retention test を選択した。また MRI は T1 強調画像、T2 強調画像、flare 画像に加えて微小出血を鋭敏に検出できる T2*画像を加えて検討した

（倫理面への配慮）

全弓部置換術は、大動脈解離を含めた弓部に及ぶ様々な大動脈疾患を対象とし、破裂や急性大動脈解離に対する治療を含め、生命予後的かつ脳合併

症発生の両面においてリスクの高い外科治療である。今回の対象となる患者は、症例間および施設間での技術面での差を減らすために、解離を含まない真性瘤で、末梢側への進展の少ない症例で、弓部全置換単独手術症例に限定している。

C. 研究結果

CRF が完成している、国立循環器病センターでの 15 症例の MRI 所見について検討した。このうち 5 例は種々の理由により MRI 検査が施行できなかった。脳梗塞巣が増加した症例は、本研究では 10 例中 1 例のみであった。一方 T2*については 10 例中 9 例で術後微小な低輝度病変の増加が認められた。

D. 考察

術後の脳梗塞巣の増加頻度についてはまだ少数例であり、他にこのような検討を行った報告はほとんどないので、多いか少ないかを比較は出来ない。しかし我が国で進行中の弁置換術前後の MRI 所見の変化を検討する研究では、145 例中 9 例であった。

一方 T2*画像ではほとんどの症例で、微小な低吸

収域病巣が増加していた。T2*画像での低吸収域は微小出血を反映しているといわれている。これをそのまま解釈すると、術中に無症候性の微小出血がほとんどの症例で生じていることになり、驚くべき結果である。

E. 結論

CRF が完成し、術前後で MRI が施行された 10 例で MRI の術前術後の変化を調べたところ、術後に脳梗塞巣が増加したのは 1 例のみであったが、T2*画像ではほとんどの症例で微小な低吸収域が増加しており、術中に微小出血が出現している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究課題に関連する当該事項の登録はない。

弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化比較試験に関する研究

分担研究者 新澤 正秀 国立循環器病センター麻酔科医師

研究要旨：弓部大動脈瘤に対する弓部全置換術は中枢神経障害や予後において未だに高いリスクが問題となっている。術中の脳代謝・循環をモニタリングし、術式を超低体温からより生理的な中等度低体温に変更することによる脳保護法の有効性及安全性を比較検討する。

A. 研究目的

中等度低体温（28℃）下弓部全置換術と超低体温（20℃）下弓部全置換術における前向き調査研究に際し、それぞれの弓部全置換術の麻酔管理上の特徴を明らかにする。

B. 研究方法

中等度低体温下弓部全置換術（M群）と超低体温下弓部全置換術（D群）の二群間において患者背景、麻酔時間、手術時間、体外循環時間、心停止時間、下半身循環停止時間、選択的脳灌流時間、出血量、輸血量、輸液量、尿量、フェンタニル総投与量、手術終了時ドパミンならびにニトログリセリン投与量を比較した。検定は unpaired t-test で行い、 $P < 0.05$ で有意差ありとした。

また、本研究は従来より確立された麻酔管理方法を施行することにより、新たに麻酔に関して患者への説明、同意は必要としない。

C. 研究結果

M群5例（男性4名、女性1名）、D群7例（男性5名、女性2名）に弓部全置換術が施行された。

全症例に体外循環離脱時よりドパミンとニトログリセリンを持続静注し、ノルアドレナリンをM群で2例（ $0.022 \pm 0.014 \mu\text{g/kg/min}$ ）、D群に1例（ $0.022 \mu\text{g/kg/min}$ ）投与した。無輸血症例はM群1例、D群2例であった。

M群とD群間において年齢、麻酔時間、手術時間、体外循環時間、心停止時間、下半身循環停止時間、選択的脳灌流時間、出血量、輸血量、輸液量、尿量、フェンタニル総投与量、手術終了時ドパミンならびにニトログリセリン投与量に有意差はなかった（表1）。

表1. M群とD群との比較

	M群(n=5)	D群(n=7)
年齢	67±9	71±6
麻酔時間(分)	492±132	465±75
手術時間(分)	380±138	358±67
体外循環時間(分)	196±48	183±32
心停止時間(分)	109±28	95±19
下半身循環停止時間(分)	57±12	52±10
選択的脳灌流時間(分)	134±38	119±25
出血量(ml)	1647±1614	1070±556

輸血量(ml)	2022±2423	1417±1407
輸液量(ml)	3595±2075	4862±2373
尿量(ml)	1910±1735	2354±1163
フェンタニル総投与量(mg)	1.5±0.3	1.1±0.3
ドパミン(μ g/kg/min)	2.4±0.9	2.8±0.7
ニトログリセリン(μ g/kg/min)	0.36±0.12	0.33±0.11

平均値±標準誤差

I. 知的財産権の出願・登録状況

本研究課題に関連する当該事項の登録はない。

D. 考察

本研究では M 群と D 群の間で、麻酔管理上の有意な差はなかった。症例数を増やして再検討すべきであると考えられるが、両群の術式間で術中管理上の大きな違いはないと考えられた。

また、下半身の循環停止時間が 60 分を超える症例が M 群 2 例（最長 70 分）、D 群 3 例あった。本研究を通じて術後に脊髄虚血症状を呈した症例は認めなかったが、今後、体性感覚誘発電位や運動誘発電位による術中脊髄機能モニタリングを試みるべきである。

E. 結論

M 群と D 群の術式間で麻酔管理上の有意な差は認めなかった。

F. 班友

大西佳彦 国立循環器病センター手術部長

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

大西佳彦：人工心肺中の脳保護－逆行性脳灌流－. 臨床麻酔 30 : 471-478, 2006

2. 学会発表

新澤正秀、仙田正博、能見俊浩ほか：超低体温下手術における MEP モニタリングの検討. 第 12 回日本心臓血管麻酔学会. 2007. 福岡

研究要旨：

従来までの超低体温を用いた弓部全置換術に比較して、生理的条件に近付けた 28℃中等度低体温下手術では、（超）低体温の弊害である体外循環時間の延長、臓器の温度較差、非生理的環境、それに基づく全身浮腫、肺障害、出血傾向などが回避でき、早期回復や出血が少ないなど「warm surgery」の利点が期待できうる。本研究では、中等度低体温下弓部全置換術と超低体温下弓部全置換術、それぞれの手術における血小板機能の推移を測定し、輸血量との関連を含めた解析を行うことにより、低体温の血小板機能に与えるインパクトを検討した。

血小板機能の測定系として、平行板型フローチャンバーを用いた下流下血小板機能評価法を用い、低体温が血小板機能に与える影響について検討するとともに、輸血量を超低体温（20℃）と中等度低体温（28℃）で比較検討した。また、輸血量との関連を検討した。結果として、28℃中等度低体温下手術群で、すべての血液製剤（赤血球製剤、新鮮凍結血漿、濃厚血小板製剤）の輸血量が少ない傾向にあった。術前、人工心肺離脱直後、ICU 帰室後で血小板機能を両群で比較した場合、超低体温群で、血小板血栓の高さは、術前 23.3μm から人工心肺離脱直後で血小板輸血実施前に 5.8μm へ、表面占有率は、68.0%から 21.4%へ低下していた。ICU 帰室後は、血小板血栓の高さは、21.6μm、表面占有率は 62.3%まで回復していた。一方、中等度低体温弓部全置換術群では、血小板血栓の高さは、術前 19.3μm から人工心肺離脱直後で血小板輸血実施前に 5.6μm へ、表面占有率は、55.4%から 21.9%へ低下していた。ICU 帰室後は、血小板血栓の高さは、11.0μm、表面占有率は 39.1%まで回復していた。超低体温（20℃）弓部全置換術群で ICU 帰室後の血小板血栓の高さならびに表面占有率が高い傾向にあった。

中等度低体温弓部全置換術群では、超低体温群と比較して、輸血量が少ない傾向があり、術中の血小板機能低下の軽減が寄与している可能性が示唆された。しかしながら、血小板機能以外の因子（凝固線溶系、炎症など）が輸血量の変化に対してより強く関与している可能性が高いと考えられた。超低体温群では、血小板機能、凝固線溶系、炎症などの影響により出血傾向が強く、血小板製剤輸血等により血小板機能をより改善させないと止血が完了できないものと考えられた。

A. 研究目的

近年、高齢化が進み、大動脈疾患に対する手術件数は冠動脈手術と共に増加の一途をたどっている。しかしながら、通常の開心術に比べ、高い手術侵襲度、手術の困難さ、患者の高齢化、多岐にわたる併存疾患、大量出血などの問題があり、その手術成績の向上は急務である。特に、弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術（弓部全置換術）はその中心をなし、生命予後に止まらず、高次機能を含め脳保護法は未だに重要な課題である。

我が国では、脳保護法として、従来からの超低体温循環停止に加え、補助手段として選択的順行性脳灌流（SCP）と逆行性脳灌流（RCP）が開発され臨床応用されてきた。最近では、時間的制約の少ない点から、より生理的な SCP が定着し広く用いられている。この SCP を用いた場合、脳の灌流が維持されており、必ずしも超低体温を用いる必要がない。その観点から、最近になり生理的条件に近付けた 28℃中等度低体温下手術が試みられ、有効性が報告されつつある。弓部全置換術におい

ても、通常の開心術の進歩、発展と同様に、(超)低体温の弊害である体外循環時間の延長、臓器の温度較差、非生理的環境、それに基づく全身浮腫、肺障害、出血傾向などが回避でき、早期回復や出血が少ないなど「warm surgery」の利点が期待できうる。しかしながら、現在までの報告では、比較対照群がない単独での報告が多く、従来からの超低体温下弓部全置換と比べどの程度の有用性、安全性があるかは明確にされていない。中等度低体温下手術の有効性を明らかにするためには、従来からの超低体温下弓部全置換との厳密な比較検討が必要とされる。本研究では、中等度低体温下弓部全置換術と超低体温下弓部全置換術における多施設共同前向き調査研究のサブスタディーとして、中等度低体温下弓部全置換術と超低体温下弓部全置換術それぞれの手術における血小板機能の推移を測定し、輸血量との関連を含めた解析を行うことにより、低体温の血小板機能に与えるインパクトを検討することとした。

弓部全置換術の場合、人工心肺を必要とすることで血小板機能低下が起こる事が指摘されている。また、低体温が血小板機能に与える影響についても指摘されている。また、ヘパリン、プロタミンを使用する等で、血小板機能が損なわれるという報告も存在する。したがって、本研究では、血小板機能に関する評価を行った。近年、血小板機能の評価する場合に、生体内で血小板が存在する環境である流動状況下での血小板機能を考慮する必要性が指摘され、ずり応力下血小板機能評価の新しい概念が確立されつつある。生理的条件に近い系として、体温が血小板機能に与える影響を *ex vivo* で、血小板膜レセプターと各種粘着蛋白との相互作用を含めた詳細な評価が可能となる。本研究では、平行板型フローチャンバーを用いたずり応力下血小板機能評価系にて、低体温が血小板機能に与える影響について検討した。

B. 研究方法

1) ずり応力下血小板機能測定

術直前、人工心肺離脱直後(血小板輸血を実施

する前)、ならびに ICU 帰室後に、抗凝固剤として選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンを終濃度 125 $\mu\text{g/ml}$ となるよう添加し採血した検体を用いて検討した。採血した全血をコラーゲン Type I を固相化したガラスプレートを組み込んだ平行板型フローチャンバー内に、血小板を蛍光色素(メパクリン)で標識して流し込み、高ずり応力(2000/s)のかかる部位でのコラーゲン固相表面上での血小板血栓形成過程を倒立型蛍光顕微鏡でリアルタイムに観察した。また、これらの画像を CCD カメラによりコンピュータに取り込みデジタル化し、画像解析を行った。測定開始 10 分後に形成された血小板血栓を Z 方向にスキャンすることにより血小板血栓の 3 次元イメージを再構築し、血小板血栓の高さを測定した。加えて血小板血栓の表面占有率(測定視野全体面積に対する血小板血栓の占める割合)を測定し、この 2 つを血小板機能の指標とした。血小板血栓の表面占有率は主に、von Willebrand factor と血小板膜糖蛋白 GPIb/IX/V 複合体との反応に依存する血小板粘着能を表し、血小板血栓の高さは、von Willebrand factor, fibrinogen などの粘着蛋白と血小板膜蛋白 GP IIb/IIIa との反応に依存した血小板凝集能を評価することとなる。

2) 血小板数並びに術中輸血量

周術期の輸血量(赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤)を超低体温と中等度低体温で比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、参加各施設における倫理委員会の承認を受けた上で、患者からの文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

1) ずり応力下血小板機能測定

超低体温(20°C)を用いて弓部全置換術を行った患者で、国立循環器病センターのサブスタディーとして解析可能であった症例における術前、人工心肺離脱直後(血小板輸血実施前)、ICU 帰室後における検体を平行板型フローチャンバー内

に流し込み解析をおこなった。術前 (n=18) における測定開始 10 分後の血小板血栓の高さは、23.3 (平均) \pm 6.9 (1 S.D.) μm で、表面占有率は 68.0 (平均) \pm 15.1 (1 S.D.) % であった。人工心肺離脱直後で血小板輸血実施前 (n=15) の測定開始 10 分後の血小板血栓の高さは 5.8 (平均) \pm 0.9 (1 S.D.) μm で、表面占有率は 21.3 (平均) \pm 6.8 (1 S.D.) % であった。ICU 帰室後 (n=9) における測定開始 10 分後の血小板血栓の高さは、21.6 (平均) \pm 7.9 (1 S.D.) μm で、表面占有率は 62.3 (平均) \pm 11.4 (1 S.D.) % であった。一方、中等度低体温 (28°C) を用いて弓部全置換術を行った患者における結果は下記のとおりであった。術前 (n=11) における測定開始 10 分後の血小板血栓の高さは、19.3 (平均) \pm 10.1 (1 S.D.) μm で、表面占有率は 55.4 (平均) \pm 17.2 (1 S.D.) % であった。人工心肺離脱直後で血小板輸血実施前 (n=9) の測定開始 10 分後の血小板血栓の高さは 5.6 (平均) \pm 0.7 (1 S.D.) μm で、表面占有率は 21.9 (平均) \pm 7.5 (1 S.D.) % であった。ICU 帰室後 (n=5) における測定開始 10 分後の血小板血栓の高さは、11.0 (平均) \pm 8.1 (1 S.D.) μm で、表面占有率は 39.1 (平均) \pm 20.8 (1 S.D.) % であった。いずれの群においても、術前と比較して人工心肺離脱直後に明らかな血小板機能低下が認められ、ICU 帰室後には改善していた。中等度低体温 (28°C) 患者群で、術前の血小板機能が若干低く、人工心肺離脱直後で血小板輸血実施前では、両群にほとんど差が無く、ICU 帰室後では中等度低体温患者群の方が、血小板機能が低い傾向が認められた。

2) 術中輸血量

輸血量について検討してみると、超低体温 (20°C) を用いて弓部全置換術を行った患者 (n=28) では、赤血球製剤は、14.5 単位 \pm 11.3 単位、新鮮凍結血漿 17.1 単位 \pm 10.7 単位、濃厚血小板製剤 22.9 単位 \pm 19.1 単位であった。一方、中等度低体温 (28°C) を用いて弓部全置換術を行った患者 (n=25) では、赤血球製剤 6.0 単位 \pm 6.9 単位、新鮮凍結血漿 6.5 単位 \pm 7.7 単位、濃厚血小板製剤 4.0 単位 \pm 10.4 単位であった。赤血球製剤、

新鮮凍結血漿、濃厚血小板製剤、いずれの製剤においても輸血量は、中等度低体温群で少ない傾向にあった。また、血小板製剤輸血を必要とした症例は、超低体温 (20°C) 群では、71% (20/28) であったが、中等度低体温 (28°C) 症例では、16% (4/25) であった。

超低体温群 (20°C) において、中等度低体温群と比較して ICU 帰室後の血小板機能が高かったのは、血小板製剤輸血量が超低体温群で多かったことの影響であると考えられた。

D. 考案

従来までの超低体温を用いた弓部全置換術と比較して、生理的条件に近付けた 28°C 中等度低体温下手術では、(超) 低体温の弊害である体外循環時間の延長、臓器の温度較差、非生理的環境、それに基づく全身浮腫、肺障害、出血傾向などが回避でき、早期回復や出血が少ないなど「warm surgery」の利点が期待できうる。

本研究では、中等度低体温下弓部全置換術と超低体温下弓部全置換術、それぞれの手術における血小板機能の推移を測定し、輸血量との関連を含めた解析を行うことにより、低体温の血小板機能、止血機能に与えるインパクトを検討した。生理的条件に近付けた 28°C 中等度低体温下手術にて、すべての血液製剤 (赤血球製剤、新鮮凍結血漿、濃厚血小板製剤) の輸血量が少ない傾向にあった。術前、人工心肺離脱直後で血小板輸血実施前の血小板機能を両群で比較した場合、超低体温群で、血小板血栓の高さは、術前 23.3 μm から人工心肺離脱直後で血小板輸血実施前に 5.8 μm へ、表面占有率は、65.3% から 21.3% への低下であったが、中等度低体温弓部全置換術群では、血小板血栓の高さは、術前 19.3 μm から人工心肺離脱直後で血小板輸血実施前に 5.6 μm へ、表面占有率は、55.4% から 21.9% への低下であり、中等度低体温 (28°C) 弓部全置換術群で若干血小板機能低下割合が少ない (特に表面占有率において) 傾向となっていた。しかしながら、このような体温の違いによる若干の血小板機能の相違だけで、観察されたよう

なすすべての製剤における輸血量の明らかな相違を説明することは困難であり、血小板機能以外の凝固線溶系、炎症など他の因子が複雑に関与している可能性が高いと考えられる。

また、超低体温群（20℃）において、血小板製剤輸血量や血小板輸血割合が高く、中等度低体温群と比較して ICU 帰室後の血小板機能が高かったのは、超低体温群では、血小板機能、凝固線溶系、炎症などの影響により、出血傾向が強く、血小板製剤輸血等により血小板機能をより改善させないと止血が完了できないことを反映しているものと考えられた。

今後、中等度低体温（28℃）弓部全置換術において輸血量が少ない因子について、さらに詳細な検討を加えていく予定である。

E. 結論

- 中等度低体温（28℃）弓部全置換術群では、超低体温（20℃）群と比較して、輸血量が少ない傾向が見られた。
- 中等度低体温では超低体温と比較して血小板機能低下が軽減されている可能性が示唆された。しかしながら、血小板機能以外の因子（凝固線溶系、炎症など）が輸血量の変化に対してより強く関与しているものと考えられた。
- 超低体温群では、血小板機能、凝固線溶系、炎症などの影響により出血傾向が強く、血小板製剤輸血等により血小板機能をより改善させないと止血が完了できないものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 関連する研究発表

1. 論文発表

- 1) 宮田茂樹、佐々木啓明、荻野均. 心臓血管外科領域の輸血・止血管理「周術期輸血療法 update」週間医学の歩み 2008; 224: 210-216.
- 2) 宮田茂樹. 輸血における Information

Technology 「輸血の安全管理」. 臨床検査 2008; 52: 195-200.

- 3) 藤井康彦、松崎道男、宮田茂樹、東谷孝徳、稲葉頌一、浅井隆善、星 順隆、稲田英一、河原和夫、高松純樹、高橋孝喜、佐川公矯: ABO 不適合輸血の発生原因による解析. 日本輸血細胞治療学会誌 2007; 53(3): 374-382.

1. 学会発表

- 1) 宮田茂樹、亀井政孝、山本賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、半田誠、八木原俊克: 心臓血管外科手術における血小板製剤使用状況と有効期限延長の与える影響. 第 55 回日本輸血学会総会、名古屋、2007.
- 2) 宮田茂樹、佐々木啓明、亀井政孝、山本賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、荻野均: 医療機関における分画製剤の使用状況と対応策. 第 55 回日本輸血学会総会、名古屋、2007.
- 3) 宮田茂樹、阪田敏幸、山本賢、角谷勇実、佐野隆宏、佐藤 清、亀井政孝、佐々木啓明、荻野均: 大量出血の副作用対策・異型輸血. 第 51 回日本輸血学会近畿支部総会、和歌山、2007.
- 4) 佐野隆宏、角谷勇実、山本賢、阪田敏幸、佐藤 清、宮田茂樹: イントラネットを用いた輸血部門におけるアルブミン製剤一元管理. 第 51 回日本輸血学会近畿支部総会、和歌山、2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化比較試験

萩野 均 湊谷 謙司 松田 均
佐々木 啓明 田中 裕史 八木原 俊克

研究要旨：超低体温療法を標準手段としてきた弓部全置換術において、最近になり生理的な選択的順行性脳灌流下で中等度低体温下手術が試みられている。各々の特徴を明らかにするための多施設共同前向き調査研究（JSTAR I）の結果を踏まえて、総輸血量の差を主要評価項目に、死亡・合併症の発生割合や術後人工呼吸管理期間などを副次的評価項目として設定し、より厳密に二群間でランダム化比較試験（JSTAR II）を行った。

A. 研究目的

昨年は、研究の第一段階として、まず中等度低体温下手術と超低体温下手術における多施設共同前向き調査研究（JSTAR I）を行った。本年はその解析データから総輸血量の差を主要評価項目に、死亡・合併症の発生割合や術後人工呼吸管理期間などを副次的評価項目として設定し、多施設（8施設）でより厳密に二群間でランダム化比較試験（JSTAR II）を行った。

B. 研究方法

SCPを脳保護手段とした弓部全置換術において、28℃前後中等度低体温下弓部全置換術と20℃前後超低体温下弓部全置換術における多施設（8施設）ランダム化比較試験研究を行った。80歳未満の待機的弓部全置換術患者を対象とし、弁置換術や冠動脈バイパス手術等の併施手術を行う患者は除外された。また、緊急患者、再手術患者も除外された。総輸血量の差を主要評価項目に、死亡・合併症の発生割合や術後人工呼吸管理期間などを副次的評価項目として設定した。ランダム化の

ために、登録された適格患者を上記二群に1:1に中央登録で割り付けた。

C. 研究結果

本院では、登録期間中に15例の症例登録があった。症例の割り付け、データ収集は滞りなく行われた。症例登録数は厳密な除外基準を設けたことで予想された数よりも大幅に減少している。その大きな原因は症例の高齢化と症例の複雑化であろうと考えられた。弓部全置換術自体の症例数は減ることはないものの、その大多数の症例で冠動脈バイパス術や大動脈弁置換術の併施が術前より予定され、本研究（JSTAR II）の除外基準に触れてしまった。同様に登録した3例で術式の変更を術中に余儀なくされ、登録を中止した。有害事象の発生は2例で、1例で縦隔炎と腹膜炎の発症を来し、また1例で術後の血栓による動脈閉塞を来した。いずれも軽快し、有害事象は本研究と因果関係は無しであると考えられ、いずれも軽快退院された。その他の主要評価項目、副次的評価項目ともに現時点においてデータの集計、解析中で

あり、本稿ではその結果を報告することは憚られるので割愛する。

D. 考察

中等度低体温下弓部全置換術が、特に本邦において幅広く行われつつあるが、欧米の専門家からは未だ批判が少なくなく、その安全性の根拠となるデータの提出を期待されている。本研究はEBM時代における中等度低体温下弓部全置換術の安全性を示すための一翼を担うものと考えられる。

E. 結論

28℃前後中等度低体温下弓部全置換術と20℃前後超低体温下弓部全置換術における多施設ランダム化比較試験研究へ15症例を登録した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S: Integrated total arch replacement using selective cerebral perfusion: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg* 2007; 82(2): S805-10.
- 2) Watanuki H, Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Ando M, Kitamura S: Is emergency total arch replacement with a modified elephant trunk technique justified for acute type A aortic dissection? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 12(5): 360-2.

2. 学会発表

国際学会発表

- 1) Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Watanuki H, Kitamura S: Evolving arch

surgery using integrated antegrade selective cerebral perfusion; impact of axillary artery perfusion. The 87th American Association for Thoracic Surgery. Annual Meeting 2007.

- 2) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Mitral valve operations in patients with Marfan's syndrome. The Society for Heart Valve Disease Fourth Biennial Meeting 2007.

- 3) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Rapid and safe establishment of cardiopulmonary bypass in repair of acute aortic dissection: improved results with double cannulation. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery Annual Meeting 2007.

国内学会発表

- 1) 湊谷謙司、荻野均、松田均、佐々木啓明、綿貫博隆、北村惣一郎: 80歳以上の高齢者に対する弓部大動脈手術. 第35回日本血管外科学会総会 2007.
- 2) 佐々木啓明、荻野均、松田均、湊谷謙司、綿貫博隆、北村惣一郎: 大動脈弓分枝動脈異常を伴った症例に対する弓部大動脈手術時戦略. 第37回日本心臓血管外科学会学術総会 2007.
- 3) 綿貫博隆、荻野均、松田均、湊谷謙司、佐々木啓明、北村惣一郎: 急性A型大動脈解離におけるTotal arch replacement及びHemiarch replacement術後の遺残解離腔径の推移. 第35回日本血管外科学会総会 2007.
- 4) 松村祐、荻野均、松田均、湊谷謙司、佐々木啓明、綿貫博隆、北村惣一郎: 急性A型大動脈解離における全弓部置換術の妥当性. 第35回日本血管外科学会 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化
比較試験に関する研究
統計解析およびデータマネジメントに関する研究

分担研究者 国立循環器病センター研究所病因部 嘉田 晃子
研究協力者 京都大学大学院医学研究科医療統計学 米本 直裕

研究要旨：28℃中等度低体温下弓部全置換術と20℃超低体温下弓部全置換術の多施設共同前向き調査研究の症例観察が終了した。データのクリーニングを行い、統計解析計画書を固定した後、解析を実施した。解析では、交絡要因の評価と調整した方法を検討した。また多施設共同ランダム化比較試験のデータ管理、進捗管理を行った。

A. 研究目的

28℃中等度低体温下弓部全置換術と20℃超低体温下弓部全置換術について、適切なデザインに基づき研究を実施し、特徴を明らかにすること、有効性及び安全性を評価することが重要である。そのため、多施設共同前向き調査研究、多施設共同ランダム化比較試験においてデータマネジメントを行うとともに、解析計画の詳細を明確にし、それに基づき解析を実施する。

B. 研究方法

多施設共同前向き調査研究のデータクリーニングを行い、統計解析計画書を固定した後、解析を実施する。この研究は非ランダム化のため、比較可能性の点から交絡要因が結果に及ぼす影響を考慮する必要がある。ランダム化比較試験で主要評価項目に設定した輸血量（MAP+FFP）については、要因（CABG、性別、年齢、心機能、呼吸機能、クレアチニンなど）の影響を、一般線型モデルまたは propensity score を用いた方法によ

り解析する。後者は、まず温度(20℃/28℃)について性別、年齢、呼吸機能、クレアチニンなどを要因としたロジスティックモデルを用いて propensity score を算出し、次に propensity score のみを説明変数とする一般線型モデルを用いる。

多施設共同ランダム化比較試験の進捗およびデータ管理を、各実施医療機関、事務局、データセンターが協力して効率的に進めていく。

（倫理面への配慮）

前向き調査研究およびランダム化比較試験は、ヘルシンキ宣言、および臨床研究に関する倫理指針に従い実施する。データを解析する際には個人情報取り扱いに留意する。

C. 研究結果

前向き調査研究は、2006年12月に被験者登録を終了した。5施設から53症例が登録され、2007年12月に観察を終了した。温度群については、20℃群が28例、28℃群が25例であった。施設

により温度の選択に偏りがあり、両方の温度群が選択されたのは1施設のみであり、他の2施設は20℃群のみ、残りの2施設は28℃群のみの登録であった。また、CABGをあわせて実施した症例は、20℃群で9例、28℃群で3例あった。

輸血量 (MAP+FFP) について、CABG の実施の有無別に示すと、CABG を実施しない層において20℃群は 23.4 ± 13.2 単位 (n=19)、28℃群では 12.7 ± 15.1 単位 (n=22) であった。CABG を実施した層においては、20℃群では 49.0 ± 23.7 単位 (n=9) と多く、28℃群では 11.3 ± 6.1 単位 (n=3) であった。CABG の実施の有無で輸血量の結果が異なったため、これらをわけて評価した。CABG を実施しなかった層において性別、年齢、呼吸機能、クレアチニンで調整した結果、両群の差 (20℃群-28℃群) の点推定値は 5.1 単位 (p=0.314) であった。Propensity score による解析では、点推定値は 4.9 単位 (p=0.312) であり、一般線型モデルによる結果と大きな違いは認められなかった。

合併症は、20℃群で9例 (32%)、28℃群で1例 (4%) 発生した。内容は、20℃群で脳障害2例、心臓障害2例、肺障害4例、出血1例、28℃群で脳障害1例であった。重篤な有害事象は、20℃群で4例 (14%)、28℃群で1例 (4%) であった。

ランダム化比較試験は、2007年5月に登録を開始した。2008年3月までに、7施設から38例が登録され、そのうち実施しなかった症例が2例、中止した症例が2例あった。有害事象は4件報告された。この試験では独立安全性評価委員会を設置しており、これらの有害事象は独立安全性委員会へ報告された。

D. 考察

前向き調査研究においては、温度群の設定をランダムに割り付けていないため、施設により温度群の選択に偏りがあった。その他の要因も両群間で異なっている可能性があり、評価項目を検討する際には要因の調整が重要となる。影響が強いと

考えられる CABG 実施の有無は、輸血量の比較において層による違いが認められたため、層をわけて検討した。28℃群で輸血量が少ない様子がみられたが、要因を調整した結果有意な減少ではなかった。

要因の影響を考慮する方法について、一般線型モデルでは、要因の結果への影響をモデル化している。したがって、各要因の効果を評価することが可能であるが、このモデルが正しくないと温度群の影響を正確に評価できない。一方、propensity score による方法は要因の温度群へ影響をモデル化しており、各要因の効果を直接調べられないが、各要因の結果への影響をモデル化していないため、モデルに対する仮定が緩い。今回の2つの結果は大きく異ならなかったことから、モデル誤特定による影響は少なく、要因を調整した温度群の効果の大きさを評価できると考えられる。

合併症、重篤な有害事象では、20℃群より28℃群の方が発生が少なかった。これらの結果に加え、副次的評価項目の結果も総合的に評価し、ランダム化比較試験で厳密に比較検討していく必要がある。

また、確かなエビデンスを示していくためにはデータマネジメントが大切である。クリニカル・データマネジメントは、研究データを統一して評価できる情報にまとめることであり、研究の計画段階から最終の報告書が完成するまでの各段階でおこなわれる。本研究では、前向き調査研究とランダム化比較試験でほぼ同様の手順で登録、症例報告書の収集、管理を行っている。

E. 結論

28℃中等度低体温下弓部全置換術と20℃超低体温下弓部全置換術の多施設共同前向き調査研究の症例観察が終了した。データのクリーニングを行い、統計解析計画書を固定した後、解析を実施した。解析では、交絡要因の評価と調整した方法を検討した。また多施設共同ランダム化比較試験のデータ管理、進捗管理を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 研究成果の刊行物・別刷

How-to-do-it

Total arch replacement using a stepwise distal anastomosis for arch aneurysms with distal extension[☆]

Hitoshi Ogino^{a,*}, Motomi Ando^b, Hiroaki Sasaki^a, Kenji Minatoya^a

^a Department of Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

^b Department of Thoracic Surgery, Fujita Health University, Mizukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

Received 2 August 2005; received in revised form 17 October 2005; accepted 19 October 2005

Abstract

A total of 120 patients having arch to distal arch aneurysm with downstream extension underwent total arch replacement, with individual arch-vessel reconstruction through median sternotomy using a novel 'stepwise' distal aortic anastomosis. Cardiopulmonary bypass was established by cannulating the right axillary artery and the ascending aorta or femoral artery. Hypothermia was at 22–28 °C. Through the aneurysm, the descending aorta was divided. Distal anastomosis using the stepwise technique was performed; a tube graft of length 7–12 cm was inserted into the descending aorta and anastomosed by running suture. The distal end of the inserted graft was extracted, and a further four-branched arch graft was joined to it. Selective cerebral perfusion was used for cerebral safety during arch repair. There were three hospital deaths (2.5%). Two patients (1.7%) developed permanent neurological dysfunction and three patients (2.5%) suffered transient cerebral deficits. Three patients (2.5%) required reentry for postoperative bleeding although in none of them bleeding was from the distal anastomosis site with the stepwise technique. Stepwise anastomosis is a useful and secure alternative for distal anastomosis in total arch replacement for arch to distal arch aneurysms with distal extension.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Aortic arch; Aneurysm; Aortic dissection; Aortic surgery

1. Introduction

For arch to distal arch aneurysms, it is not agreed whether a median or lateral approach is better, particularly for aneurysms with distal extension [1–7]. The median approach aims to provide cerebral and cardiac safety [1–4]. However, the distal anastomosis is often difficult and bleeding from it is a serious problem [6,7]. We have therefore used a novel stepwise technique providing a technically easy and secure anastomosis.

2. Patients and methods

Between 1999 and 2003, 120 patients (74 years old) having an arch to distal arch aneurysm underwent total arch replacement. Of these, 112 patients had non-dissecting and two had dissecting aneurysms. The other six had a combined pathology. Ten patients required emergency surgery.

The aneurysm was approached through median sternotomy (Fig. 1A). After full heparinization, a 10–16 Fr straight

thin-wall cannula was inserted into the right axillary artery (RAXA) on the right armpit [8]. Cardiopulmonary bypass (CPB) was established by cannulation involving also the femoral artery or the ascending aorta. The patients were cooled to 22–28 °C. Following hypothermic circulatory arrest, selective cerebral perfusion (SCP) was begun through the RAXA perfusion by clamping the brachiocephalic artery (BCA). The arch was opened and a 12 Fr SCP balloon cannula was inserted into the left common carotid artery (LCCA) (Fig. 1B). In recent series with moderate hypothermia at 25–28 °C, the left subclavian artery (LSCA) was also perfused. With SCP, the descending aorta was divided through the aneurysm. Distal aortic anastomosis was done using a stepwise technique. First, an invaginated tube graft of length 7–12 cm (a piece of the quadrifurcated arch graft) was inserted into the descending aorta (Fig. 1C). The position of the proximal end of the invaginated graft was adjusted to match the level of the divided end of the descending aorta. The anastomosis was then easy to perform, with a good surgical view, using an over and over running suture of 3-0 or 4-0 polypropylene, with reinforcement by Teflon felt strip (Fig. 2A). The distal end of the inserted graft was extracted proximally. For arch reconstruction, a further four-branched arch graft was attached to this stepwise graft using a running 3-0 polypropylene suture (Fig. 2B). Antegrade aortic perfusion was initiated. The LSCA was reconstructed with a branch graft.

[☆] This paper was presented in the Aortic Surgery Symposium VI in New York in 2004.

* Corresponding author. Tel. +81 6 6833 5012; fax: +81 6 6872 7486.
E-mail address: hogino@hsp.ncvc.go.jp (H. Ogino).

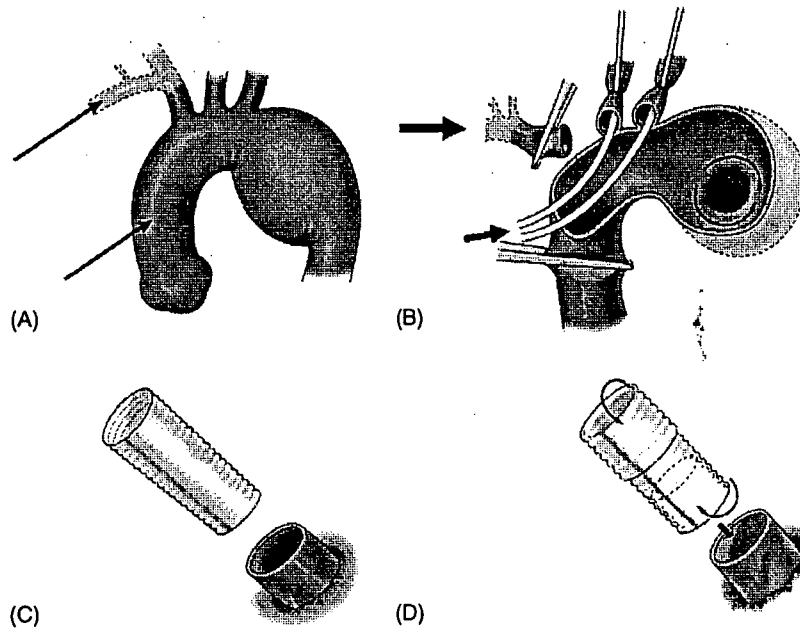


Fig. 1. Total arch replacement using selective cerebral perfusion and stepwise distal anastomosis. (A) Distal arch aneurysm: black arrows show cannulation sites on the right axillary artery and the ascending aorta for cardiopulmonary bypass. (B) Brain protection with antegrade selective cerebral perfusion (SCP): large (right axillary artery perfusion) and small (left common carotid and left subclavian artery perfusion) arrows show SCP. The descending aorta was divided from the inside through the aneurysm. (C) An invaginated tube graft was inserted into the descending aorta. (D) Recent refined technique (mini-elephant trunk technique): 2–3 cm of the proximal end was left without invagination so as to reinforce the anastomosis from the inside by a 'sandwich' technique with the outside Teflon felt strip. The distal end was also tucked inside to shorten the length of the graft, in order to prevent dislodge of the mural atheroma.

Rewarming was then initiated. The proximal anastomosis was done above the sinotubular junction. Finally, the LCCA and the BCA were reconstructed (Fig. 2C). The RxAxA perfusion was discontinued. In recent cases, our stepwise technique was refined to reinforce the anastomosis and prevent bleeding from the anastomosis (Fig. 1D). In making the

stepwise graft, 2–3 cm of the proximal end was left without invagination so as to reinforce the anastomosis from the inside by a 'sandwich' technique with the Teflon felt strip. We call this 'mini-elephant trunk technique'. Coronary artery bypasses grafting in 23, aortic valve replacement in one, and mitral valve plasty in one were also performed.

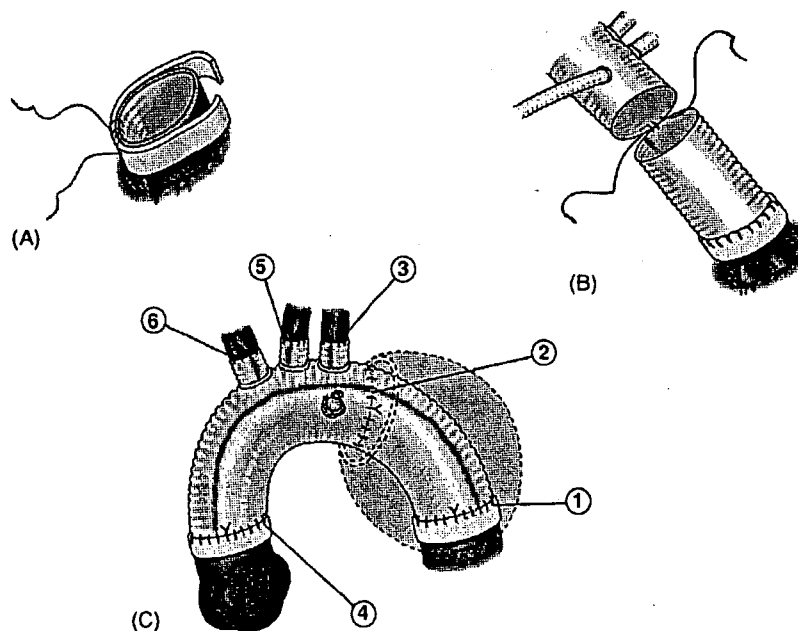


Fig. 2. Stepwise distal anastomosis. (A) Stepwise distal anastomosis with the reinforcement of outside Teflon felt strip using a running suture. (B) The distal end of the inserted graft was extracted and a quadrifurcated arch graft was connected to this end. (C) Total arch replacement using a stepwise anastomosis: the numbers show the turn of anastomosis.