

- 寺田仁, 鷺山直己, 鈴木一周, 安池純士。第 58 回日本胸部外科学会総会、2005. 10. 神戸
- 2) 胸骨正中アプローチによる近位下行大動脈置換を含む弓部全置換術 寺田仁, 数井暉久, 山下克司, 鷺山直己, 鈴木卓康, 阿久澤聡 第 59 回日本胸部外科学会定期学術集会 2006. 10. 3 東京
- 3) High Risk 患者に対する弓部大動脈全置換術における SCP modification の有用性 特に pH-stat 管理について 鷺山直己, 数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 鈴木卓康, 阿久澤聡 第 59 回日本胸部外科学会定期学術集会 2006. 10. 4 東京
- 4) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 合併症例に対する胸骨正中切開下弓部大動脈全置換術の手術成績と検討 鈴木卓康数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 鷺山直己, 鈴木一周, 安池純士 第 107 回日本外科学会定期学術集会 2007. 4. 11 大阪
- 5) 遠隔成績からみた大動脈弓部置換術の術式選択 弓部大動脈置換術の中期遠隔期成績 鈴木卓康数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 鷺山直己, 鈴木一周, 安池純士 第 34 回日本血管外科学会学術総会 2006. 5. 11 東京
- 6) 弓部大動脈に分岐異常を有する弓部大動脈全置換術の検討 鈴木一周, 数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 鷺山直己, 鈴木卓康, 安池純士 第 58 回日本胸部外科学会定期学術集会 2005. 11. 7 岡山
- 7) 左開胸下超低体温循環停止法の適応と工夫 鷺山直己, 数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 鈴木一周, 鈴木卓康, 安池純士 第 58 回日本胸部外科学会定期学術集会 2005. 11. 7 岡山
- 8) 術後グラフト感染に対する治療法の工夫およびその治療成績 鷺山直己, 数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 鈴木卓康, 阿久澤聡 日本血管外科学会総会 2007. 5. 25 名古屋
- 9) 高齢者 (70 歳以上) 弓部大動脈瘤手術の工夫と術後 QOL の検討 高齢者に対する弓部大動脈全置換術の検討 鈴木卓康, 数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 鷺山直己, 阿久澤聡 日本血管外科学会総会 2007. 5. 25 名古屋
- 10) 広汎胸部大動脈瘤破裂症例の外科治療経験 鷺山直己, 数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 大倉一宏, 阿久澤聡 日本胸部外科学会総会 2007. 10. 17 仙台
- 11) 広汎胸部大動脈瘤破裂症例の外科治療経験 鷺山直己, 数井暉久, 山下克司, 寺田仁, 大倉一宏, 阿久澤聡 日本胸部外科学会関西地方会 2007. 6. 22 大阪
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
無
 2. 実用新案登録
無
 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）
総合研究報告書

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

分担研究者 田林 暁一 東北大学心臓血管外科 教授

研究要旨：中等度低体温下弓部大動脈全置換術と超低体温下同手術の多施設共同前向き比較研究(JSTAR-I)、および、ランダム化比較試験(JSTAR-II)の分担を行った。平成17年度から18年度にかけての多施設共同前向き調査研究においては、主として超低体温下弓部大動脈全置換術症例の蓄積を担当した。その集計結果を踏まえ、引き続いて二群間の差をなくしたランダム化比較試験に参画した。データセンターへの中央登録とランダム化の過程は円滑に行われ、偏りのない症例数の蓄積に寄与できた。JSTAR-IIにおいては、手術中の判断で付加手術を要した1例と低体温による臓器保護が必須となった1例が脱落症例となったが、他はいずれも研究プロトコルに沿ってデータ収集を行い得た。全経過中、有害事象発生例は見られなかった。今後、さらなるデータの蓄積と客観的解析が必要である。

A. 研究目的

大動脈手術の分野において本邦初のランダム化比較試験により、中等度低体温下弓部大動脈全置換術と超低体温下同手術の多施設ランダム化比較試験を行い、それぞれの弓部大動脈全置換術周術期の特徴を明らかにする。術前、術中、術後で脳高次機能や血液凝固能を含めたパラメータを測定し、いずれの補助手段に優位性があるか評価する

B. 研究方法

弓部大動脈全置換術患者を対象とし、他の共同研究施設と統一した選択的脳分離体外循環法を用いて、温度設定のみを変えた2群を設け、臨床的データの比較検討を行う。術前・術中・術後において、高次機能検査、血液生化学検査、心臓生理学的検査、画像診断学的検査を実施し、合併症や治療成績の評価を行う。

(倫理面への配慮)

他の共同研究者との会合を経て研究プロトコルの最終調整を行い、それをもって当施設での倫理委員会に諮り、本研究実施の承認を得た。研究参加に際しては患者本人の自由意志を尊重した。いずれの群に割り付けられても、その患者が不利益を被らないよう配慮した。研究登録除外項目に細心の注意を払い、主治医の判断で割付群への登録が不適格と考えられた場合には、研究登録脱落例として取り扱った。術後の検査および経過観察については通常フォローアップ計画から逸脱することない医療が受けられるよう計画した。

C. 研究結果

JSTAR-Iの結果を踏まえ、ランダム化比較試験(JSTAR-II)に円滑に移行し得た。研究プロトコルに則り、術前検査を行った後、研究登録基準を満たした個々の症例(10例)において UMIN

によるランダム化過程を経て2群への割付を行った。その後、手術中の判断で付加手術を要した1例と低体温による臓器保護が必須となった1例が脱落症例となったが、残る8例では高次機能検査、放射線および血液生化学検査のデータ収集を完遂した。これまでのところ研究過程での有害事象発生は無く両群における補助手段の安全性が確認された。今後、統計解析を含めた最終報告により両補助法の比較検討を行う。

D. 考察

平成18年までのJSTAR-Iの遂行と異なり、症例割付のランダム化に従ったことで、当施設では経験の少ない中等度低体温療法下の弓部大動脈全置換術を実施する症例を経験した。それらの症例でも手術の遂行、研究の遂行は滞り無く進行し得た。しかしながら大動脈瘤の形態的要因により超低体温療法が必須となる症例も存在したことから、そのような症例を脱落症例としないために、intention to treatの考えに基づいて、登録と統計処理を行う必要が考えられた。

E. 結論

当施設における両群への登録患者で入院経過上は歴然とした差を見い出せなかったが、二つの手術補助手段法の比較検討に関する結論は、他施設からの報告を合わせた後の全データ集積とその解析により明らかにされる。

中等度低体温法施行により、少なくとも臨床上の有害事象は生じておらず、今後脳機能面での安全性や術後回復過程の改善を立証し得る可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関連する研究発表はない。

2. 学会発表

本研究に関連する研究発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本研究課題に関連する当該事項の登録はない。

2. 実用新案登録

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 岡林 均 岩手医科大学心臓血管外科教授

研究要旨：本研究の目的は循環停止を併用する弓部大動脈全置換術において、従来の超低体温下手術から中等度低体温下手術に変更することが高次脳機能、各臓器にどのような影響を及ぼすか、症例をランダム化して比較検討し、その有効性、安全性を多施設で比較検討することである。本年度は4症例の登録を行い検討した。体外循環時間、脳分離灌流時間は28℃群で短い傾向であった。ただし、28℃群の1例で低酸素脳症と思われる脳障害を生じ、原因は不明であったが術中の脳循環のモニタリングに工夫が必要と思われた。

A 研究目的

本研究の目的は循環停止を必要とする弓部大動脈瘤手術において従来超低体温からどの程度温度設定を安全にあげられるかをランダム化した比較試験で明らかにすることである。

B 研究方法

弓部大動脈瘤全置換術を施行する症例を対象とし中央登録により超低体温群と中等度低体温群の2群に割り当て手術前後で脳神経機能、心機能、呼吸機能、腎機能、肝機能、出血、感染などの変化について検査し、温度の差について比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は岩手医科大学倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について科学的及び倫理的な側面が審議され承認されている。また、個人情報も個人情報保護法に基づき適正に管理されている。

C 研究結果

本年度当施設において弓部全置換術を施行された症例は36例であり、急性解離15例、真性瘤21例であり、急性解離症例、合併手術症例等本研究の除外基準となる症例は23例であり、残る13例のうちこの研究に登録された症例は4例であった。20℃群2例、28℃群2例であった。体外循環時間は20℃群 190min 28℃群 155min 大動脈遮断時間は83min、72min 循環停止時間は63min、49min 脳分離循環時間は125min、93minであり、28℃群で短い傾向であった。輸血は全例に行なったが、20℃群の1例は自己血輸血のみであった。20℃群の1例で第8病日に再開胸心嚢ドレナージ術を施行、1例に左反回神経麻痺を認めた。28℃群の1例に麻酔覚醒遅延を認め頭部CT検査では出血や梗塞は認めなかったが、低酸素脳症が疑われ、高圧酸素療法を開始し改善を認めた。

D 考察

症例数が少なく当施設のみでの症例では20℃

群と28℃群の比較検討はできないが、体外循環時間、大動脈遮断時間、循環停止時間、脳分離灌流時間は28℃群の方が短い傾向であった。自己血輸血の1例を含む全例に輸血を要した。高次脳機能検査に関しては現在も進行中のため今後の結果を待つ必要があるが、28℃群の1例に低酸素脳症と思われる脳障害を認めた。しかし、同時期に行なった急性解離症例や真性弓部大動脈瘤に対する中等度低体温下の弓部大動脈全置換術26例では低酸素脳症は認めていないのでその原因は不明であるが、術中のモニタリングに工夫が必要と思われる。

E 結論

循環停止下弓部大動脈全置換術において血液温の温度設定をあげることにより、体外循環時間、脳分離灌流時間は短縮することができた。

F 健康危険情報

4例中1例に低酸素脳症をみとめたが、高圧酸素療法にて改善を認めた。

G. 研究発表

本研究課題に関する今年度の研究発表はない。

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。

研究要旨：大動脈弓部全置換術において、選択的順行性脳灌流の温度が手術成績に及ぼす影響を明らかにするため、灌流温度を中等度低体温（28℃）もしくは超低体温（22℃）に設定し、両者の成績を多施設において集計し比較検討した。

A. 研究目的

大動脈弓部全置換術において、近年、選択的順行性脳灌流法（SCP）や逆行性脳灌流法などの有用な補助手段が開発され、それ以前の手術と比べ著しい成績の向上をみた。しかしながら、共に20℃以下の超低体温を基本としており、超低体温の弊害である体外循環時間の延長、臓器の温度格差、非生理的条件などに基づく全身浮腫、肺障害、出血傾向などの不利な条件下に成立している。このような超低体温法による弊害は術後の回復遅延や手術成績の悪化につながり、更なる改良・改善が望まれている。そのような現状から、本研究は、従来の超低体温法と、より生理的な中等度低体温法の間で大動脈弓部全置換術の成績を様々なパラメーターを詳細に比較し、中等度低体温での選択的順行性脳灌流法の有用性（優位性）および安全性を確認し、大動脈弓部全置換術をより低侵襲かつ安全な外科治療として確立するためのものである。

B. 研究方法

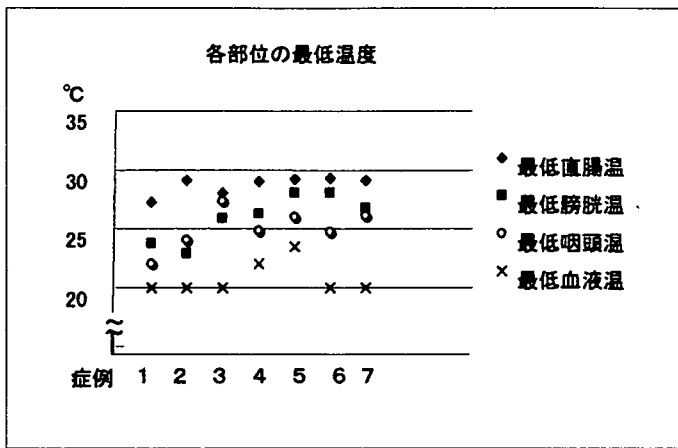
大動脈弓部全置換術において術前、術中、術後の因子を上記の28℃群と20℃群の2群間で比較検討した。

手術の前後で、脳高次機能の変化や心機能、呼吸機能、腎機能、肝機能、出血、感染等の変化について測定し、温度の差による臓器機能の変化を確認するためデータの収集を行った。また目標とする温度へのコントロール達成状況につき検討した。

C. 研究結果

平成18年6月より8症例（真性瘤7例、慢性解離1例）を登録した。7例で、中等度低体温法、1例で超低体温法を選択した。平均の手術時間、体外循環時間、心虚血時間、下半身循環遮断時間、脳分離循環時間（分）はそれぞれ340 ± 101、137 ± 29、53 ± 15、27 ± 7、69 ± 19であった。術後合併症として、塞栓によると考えられる小脳梗塞が一例、縦隔炎が一例で認められたが、全例軽快し退院した。

各症例ごとの直腸温、膀胱温、咽頭温、血液温の最低値は、当初の2症例で膀胱温が目標の28度より大幅に低値であった（図）。



D. 考察

登録症例の術中、術後経過は臨床的に妥当と考えられ、本研究を継続することに支障はないものと考えられた。温度の制御に関しては、当科ではこれまで直腸温を深部温の指標として用い、直腸温30度以下で、下半身の循環停止を行っており、登録症例においても、この原則を適用した。その結果、当初の症例では膀胱温が目標温度より低くなる傾向が認められ、冷却速度などの方法を変更した後期の症例で、最低膀胱温を目標値付近に制御することが可能となった。本研究の遂行に当たっては、下半身の循環停止、脳分離体外循環時の温度を中等度低体温と超低体温とに明確に振り分け制御する必要があり、共同研究に参加する全施設で適格な温度制御を行うためには、目標温度の設定のみならず、温度操作の手順（送血温の設定方法など）についても、一定の基準を設けることが必要と考えられた。

E. 結論

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多施設共同前向き研究へ7症例の登録を完了した。全例が軽快退院した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asano M, et al. Total arch replacement for aneurysm of the aortic arch: factors influencing the distal anastomosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Jun;6(3):283-7. Epub 2007 Feb 22.

2. 学会発表

- 1) Kenji Okada, et al. Contemporary surgical outcome for thoracic aortic aneurysms 第72回日本循環器学会 2008年3月 福岡
- 2) 坂本敏仁、宮原俊介、田中亜紀子、泉聡、高橋英樹、森本直人、宗像宏、浅野満、松森正術、北川敦士、川西雄二郎、中桐啓太郎、岡田健次、大北裕：後期高齢者に対する弓部大動脈全置換術の検討 第60回日本胸部外科学会 2007年10月 仙台
- 3) 中桐啓太郎、宮原俊介、坂本敏仁、田中亜紀子、泉聡、高橋英樹、高橋宏明、森本直人、宗像宏、浅野満、松森正術、北川敦士、川西雄二郎、岡田健次、大北裕：大動脈弓部全置換術における術中脳梗塞発生に関与する因子の検討 第60回日本胸部外科学会 2007年10月 仙台
- 4) 中桐啓太郎、宮原俊介、坂本敏仁、田中亜紀子、泉聡、高橋英樹、高橋宏明、森本直人、宗像宏、浅野満、松森正術、北川敦士、川西雄二郎、岡田健次、大北裕：高齢者に対する大動脈弓部全置換術の現況と問題点 第35回日本血管外科学会 2007年5月 名古屋
- 5) 中桐啓太郎、国久智成、宗像 宏、前川貴代、森本直人、北原淳一郎、松森正術、浅野 満、川西雄二郎、田中裕史、圓尾文子、山下輝夫、岡田健次、大北 裕：大動脈弓部全置換術における、選択的脳灌流早期復温法の成績と留意点：第36回日本心臓血

管外科学会 2006年4月 盛岡

- 6) 中桐啓太郎、国久智成、宗像 宏、森本直人、前川貴代、北原淳一郎、松森正術、浅野 満、川西雄二郎、田中裕史北川敦士、山下輝夫、岡田健次、大北 裕：真性胸部大動脈瘤に対する、大動脈弓部全置換術の遠隔成績：第34回日本血管外科学会 2006年5月 東京
- 7) 中桐啓太郎、森本直人、宗像 宏、国久智成、前川貴代、北原淳一郎、松森正術、川西雄二郎、田中裕史、浅野 満、北川敦士、山下輝夫、岡田健次、大北 裕：冠動脈バイパス術と大動脈弓部全置換術の同時手術例についての検討：第11回日本冠動脈外科学会 2006年7月 福岡
- 8) Mitsuru Asano, Kenji Okada, Keitaro Nakagiri, Hiroshi Tanaka, Yujiro Kawanishi, Masamichi Matsumori, Hiroshi Munakata, Hideki Takahashi, Izumi Sou, Katsuhiko Ymanaka, Yutaka Okita : Total Arch Replacement for aneurysm of the aortic arch – How far can we go from the midsternotomy? : The annual congress of 5th The European Association for Cardio-Thoracic Surgery in Stockholm September 2006

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。

弓部大動脈瘤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(JSTAR-II)

分担研究者 山崎 文郎 静岡市立静岡病院 心臓血管外科

研究要旨: 平成 19 年度より弓部大動脈瘤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参加した。本研究は弓部大動脈瘤全置換における脳保護法として行われている脳分離体外循環での至適温度を明らかにすることを目的として行われた多施設共同研究である。種々のバイアスを排除するために症例の割付はランダム化して行われた。

A. 研究目的

弓部大動脈瘤全置換における脳保護法として行われている脳分離体外循環において、超低体温(20℃)と中等度低体温(28℃)を比較し、中等度低体温の安全性と有効性(特に輸血量軽減効果)を検討する。多施設共同研究であるので施設間や患者選択などの種々のバイアスを排除するために、対象患者を 20℃群と 28℃群にランダム化して割り付ける。

B. 研究方法

弓部大動脈瘤全置換を予定された患者で除外項目のないことを確認し、同意が得られたものを対象とした。本研究参加への同意が得られた後に症例登録を行い、20℃群と 28℃群にランダム化して割付が行われた。等施設では平成 19 年度に 1 例の症例登録を行い 20℃群に割り付けられた。その後プロトコルに従い術前データの収集(高次脳機能検査を含む)を行った。予定通り 20℃脳分離体外循環下に弓部全置換術を行い、術中術後のデータ収集を行った。収集したデータは主任研究者に送られた。

(倫理面への配慮)

研究参加に先立ち本研究プロトコルを院内の倫理委員会で検討しその承認を得た。対象患者には研究内容を文書で説明し、同意を得た。説明に使用した文書、同意書も倫理委員会で承認を得たものを使用した。

C. 研究結果

平成 19 年度の当施設での登録症例は 1 例であり、20℃群に割り付けられた。本症例は手術中に右腋窩動脈の送血部より解離をきたした(脳分離体外循環開始前の全身冷却中におきた)。解離により右腕頭動脈、左総頸動脈の灌流不全をきたし、術後覚醒遅延、左片麻痺を認めた。術後 CT では両側大脳半球に梗塞巣が多発していた。本症例での多発性脳梗塞の原因は術中大動脈解離であり、これは低体温になる前におきていたので、術中体温と脳梗塞の発症は無関係であった。結果は主任研究者に送られた。

D. 考察

症例の割り付け、データ収集は滞りなく行われ

た。等施設には高次脳機能を評価できる医師がいなかったため、国立循環器病センターより医師を派遣してもらい、高次脳機能検査を行った。

E. 結論

登録できた症例は1例だけであり、当施設での結果のみで結論を得ることは不可能である。主任研究者でのデータ解析の結果を待っているところである。

F. 健康危険情報

登録した症例は人工心肺の送血部位から術中大動脈解離をきたしたが、これは本研究とは無関係の術中合併症であり、特に本研究に危険性があったとは考えられない。

G. 研究発表

本研究課題に関する今年度の研究発表はなかった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関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

分担研究者 山中 一朗 天理よろづ相談所病院心臓血管外科 部長

研究要旨：中等度低体温下弓部大動脈全置換術と超低体温下同手術の多施設共同ランダム化比較試験の分担を行った。本年度は平成17年度から18年度にかけての先行研究(JSTAR-I)での多施設共同前向き調査研究結果を踏まえ、二群間の差をなくしたランダム化比較試験に参画した。ランダム化はスムーズに行われ、これまで6例の登録を行った。いずれも研究プロトコールに沿ってデータ収集を行い得た。

A. 研究目的

中等度低体温下弓部大動脈全置換術と超低体温下同手術の多施設ランダム化比較試験を行い、それぞれの弓部大動脈全置換術周術期の特徴を明らかにする。特に血液凝固学的検査と高次脳機能検査から両群間の比較検討を行う。

B. 研究方法

弓部大動脈全置換術患者を対象とし、他の共同研究施設と統一した選択的脳分離体外循環法を用いて、温度設定のみを変えた2群を設け、臨床的データの比較検討を行う。術前・術中・術後において、高次機能検査、血液生化学検査、心臓生理学的検査、画像診断学的検査を実施し、合併症や治療成績の評価を行う。

C. 研究結果

研究プロトコールに則り、術前検査を行った後、研究登録基準を満たした個々の症例(6例)においてUMINによるランダム化過程を経て2群への割付を行った。6例共に高次機能検査、放射線および血液生化学検査のデータ収集を完遂した。これまでのところ研究過程での有害事象発生は無く両群における補助手段の安全性が確認された。今後、統計解析を含めた最終報告により両補助法の比較検討

を行う。

D. 考察

弓部大動脈全置換術における適正温度は何度であるか、どのくらい温度を上げて安全かというテーマは極めて重要であり、当初より本研究に積極的に参加してきたつもりであるが、この登録期間中弓部全置換術は30例以上あったにもかかわらず、厳しい登録基準のために6例しか登録できなかった。本研究の3年前から中等度低体温下弓部大動脈全置換術を行っていたため、症例割付のランダム化にも特別なストレスを感じることなく、手術遂行、研究遂行共に滞り無く進行できた。当院での登録症例では2群間に差はなく、中等度低体温下弓部大動脈全置換術でも問題ないように思われるが、他施設からの全データの集積と解析を待つ必要がある。

E. 結論

当施設における両群への登録患者で入院経過上は歴然とした差を見出せなかったが、二つの手術補助手段法の比較検討に関する結論は、

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）
総合研究報告書

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

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。JSTAR-I では高次脳機能障害は検査により差があるが、半数近くの症例で低下が認められた。また MRI では全体の 20%程度に新たな脳梗塞巣の増加が認められた。JSTAR-II ではまだ国立循環器病センターの症例のみであるが、MRI を術前後で比較したところ、T2*画像でほとんど症例に微小な低吸収域の増加が見られ、術中に微小出血が生じている可能性が示唆された。

A. 研究目的

最終目的は、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の二群間でランダム化比較試験を行い、中等度低体温下弓部置換術の優位性を明らかにすることである。本研究では、まず、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を行い、それぞれの弓部全置換術の特徴を明らかにすることを目的とした（JSTAR-I）。さらに引き続き、得られた中等度低体温下弓部全置換術の利点のいくつかを主要項目として設定し、二群間でランダム化比較試験を行った（JSTAR-II）。

B. 研究方法

胸部大動脈瘤置換術前後で、頭部 MRI および高次脳機能検査を施行し、手術の影響を評価した。高次脳機能検査としては、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。

MRI は頭部 MRI の T1 強調画像、T2 強調画像、Flare 画像、T2*画像を術前後に施行した。

（倫理面への配慮）

JSTAR-I は介入試験ではなく、従来の治療法選択下での研究で、倫理委員会の承認も得ている。

JSTAR-II では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することで介入による危険性を無くしている。

C. 研究結果

1) JSTAR-I

高次脳機能検査は 20 度群 27 例、28 度群 23 例に対して施行された。術後成績少しでも悪化した症例数の割合を悪化率として算出し比較したところ、両群間に明らかな差は認められなかった（図 1, 2）。MRI 検査では 20 度群は 22 例中 6 例（27%）、28 度群では 17 例中 3 例（18%）に新たな脳梗塞巣が出現していた。

図1 Auditory verbal learning test

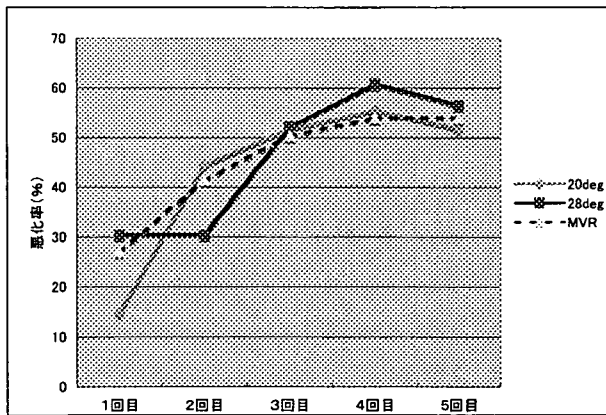
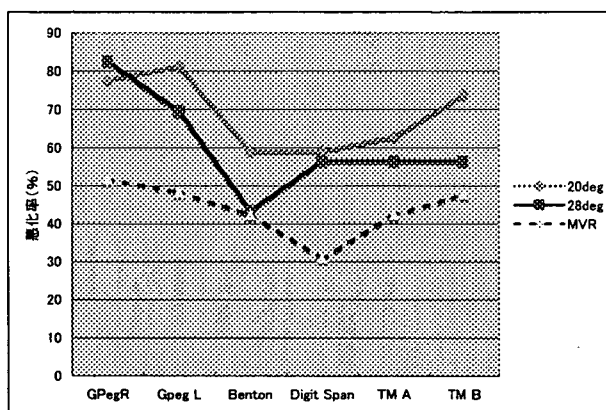


図2 Grooved peg board, Benton, Digit span, Trail making test



2) JSTAR-II

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

大動脈弓部置換術を対象にした、高次脳機能障害やMRIに対する影響を調べた研究はこれまでにない。これまでの研究結果ではCABG術後と同様に、かなりの頻度で術後に高次脳機能障害が出現すること、MRIで無症候性脳梗塞が出現することが明らかとなった。さらに本研究ではT2*画像を加えているが、術後ほとんどの症例で微小な低吸収域が増加していた。T2*画像の術後変化につ

いてはこれまでに報告が無く、全く新たな発見である。この結果は術中に微小出血が出現していることを示唆していると考えられるが、微小血管に充満している塞栓子である可能性も考慮しておく必要がある。

E. 結論

JSTAR-Iでは高次脳機能障害は検査により差があるが、半数近くの症例で低下が認められた。またMRIでは全体の20%程度に新たな脳梗塞巣の増加が認められた。JSTAR-IIではまだ国立循環器病センターの症例のみであるが、MRIを術前後で比較したところ、T2*画像でほとんど症例に微小な低吸収域の増加が見られ、術中に微小出血が生じている可能性が示唆された。

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

長束一行：シンポジウム「心血管手術周術期の脳血管障害について」Embolism学会、熊本、2005年11月26日

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

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

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び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

JSTAR-I では 28℃ 中等度低体温下弓部全置換術（M-I 群）と 20℃ 超低体温下弓部全置換術（D-II 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。

次に、JSTAR-II では症例をランダム化して 2 群（28℃ 群：M-II と 20℃ 群：D-II）に振り分け、同項目について再検討した。

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

JSTAR-I では M-I 群 12 例（男性 11 名、女性 1 名）のうち、1 例に冠動脈バイパス術が併用され、D-I 群 19 例（男性 16 名、女性 3 名）のうち、7 例に冠動脈バイパス術が併用された。

D-I 群と比較し M-I 群の方が有意に体外循環時間、心停止時間が短く、輸血量が少なかった。無輸血症例は M-I 群 4 例、D-I 群 2 例であった。

JSTAR-II では M-II 群 5 例（男性 4 名、女性 1 名）、D-II 群 7 例（男性 5 名、女性 2 名）であった。2 群間において比較項目に有意差はなかった。無輸血症例は M-II 群 1 例、D-II 群 2 例であった。

D. 考察

JSTAR-II では JSTAR-I で認められたような 28℃ 中等度低体温群における体外循環時間や輸血量の減少といった優位性を認めなかった。その要因として JSTAR-I では 20℃ 超低体温群に冠動脈バイパス術の追加症例が多く含まれていたことが大きいと考えられる。また、JSTAR-II はエントリー数が少なく、症例を追加し再検討を要すると考えられた。

E. 結論

ランダム化比較試験における中等度低体温下手術の麻酔管理上の有意な差は認めなかったが、症例を追加し再検討を要すると考えられた。

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

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。

分担研究者 宮田茂樹 国立循環器病センター輸血管理室医長

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、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。弓部全置換術では、依然として術中術後の出血傾向は重大な問題であり、特に低体温や人工心肺装置による血小板機能障害、線溶亢進、凝固因子減少などが止血困難を増幅している可能性がある。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について検討した。

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 *ex vivo* ずり応力下血小板機能評価法を用い、超低体温（20℃）群と中等度低体温（28℃）群で、術前、術中、術後における血小板機能の推移を比較検討した。また、輸血量との関連を検討した。結果として、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（血小板輸血実施前）、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 23.3 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、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、21.6 μm 、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 19.3 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%へ低下していた。ICU 帰室後は、血小板血栓の高さは、11.0 μm 、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なり、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、通常の開胸術に比べ、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°C 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。

人工心肺を使用する弓部全置換術では、依然として術中術後の出血傾向は重大な問題であり、手術直接死の多くが出血傾向に起因している。特に低体温や人工心肺装置(cardiopulmonary bypass; CPB)による血小板機能障害、線溶亢進、凝固因子減少などが止血困難を増幅している可能性がある。CPB が直接血小板数低下、血小板機能障害、線溶亢進、凝固因子減少に影響を与えることが指摘されている。加えて、CPB 中に抗凝固剤として高用量ヘパリンを用い、CPB 離脱時にヘパリンを中和する目的で、プロタミンを投与すること、また、CPB 中は低体温とすることなどがさらに止血困難を増幅している可能性がある。これらの中で出血傾向を生じる最大の原因として注目されているのが血小板機能障害である。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、血小板機能を評価する場合に、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 µg/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 GPIIb/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。