

氏 名 (本籍)	柴 崎 哲 (神奈川県)
学 位 の 種 類	博士 (獣医学)
学 位 記 番 号	獣医博甲第 6 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 1 1 年 3 月 1 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学 位 論 文 題 目	犬の開心術を目的とした体外循環法の確立 ー常温下体外循環法と中心冷却体外循環法の 比較検討ー
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 山 根 義 久 副査 岩 手 大 学 教 授 原 茂 雄 副査 岐 阜 大 学 教 授 武 脇 義 副査 帯広畜産大学 教授 山 田 明 夫 副査 東京農工大学 教授 桐 生 啓 治

論 文 の 内 容 の 要 旨

犬における多くの心疾患の根治術に際しては、開心術が必須となる。その場合、心静止下無血視野にて確実に根治術を実施するためには、補助法として人工心肺を用いた体外循環法を併用することが必須である。現在、体外循環法は、低体温法を併用する中心冷却法が一般的であるが、低体温法の併用は寒冷ストレスにより生体に非常に大きな影響を及ぼし、低心拍出量症候群 (LOS) 等の術後合併症の原因となることが懸念されている。そのため最近になり、再び低体温法を使用しない常温下体外循環法が注目されつゝある。しかしながら、両者の体外循環法の比較検討した報告は非常に少なく、あっても急性実験のものであり臨床的に応用可能なデータは存在しなかった。

そこで、申請者の柴崎 哲氏は、犬の開心術を目的としたより良い体外循環法の確立を目的として、犬において常温下体外循環法および中心冷却体外循環法を用いて開心術を実施し、各々につき血行動態学的検討および内分泌学的検討を実施し、さらに両体外循環法を比較検討し以下の点を明確にした。なお、実験で得られるデータが、直接臨床応用可能なデータとするべく、供試犬は術後 1 ヶ月以上の長期生存とした。

1) 中心冷却体外循環法を用いた実験では、体外循環中の供試犬の体温を 26～27℃ に低下させ、開心術を実施した。その結果、高度の血液希釈により、血球成分および血清電解質 (Na, Cl) は術前に比較し有意に減少し、術後は、AST, CK が有意に高値を示した。また、体外循環中は、血糖値も有意に高値を示した。しかしながら、血液ガス値は、非常に安定しており完全体外循環中の血液酸素分圧も十分高値で維持可能であった。内分泌変動では、低体温からの復温時にカテコールアミン、アル

ドステロンの著名な分泌亢進が認められ、アルギニン・バゾプレッシンは分泌が抑制された。また、低体温導入時に強力な血管拡張作用のあるブラジキニンの有意な分泌亢進が認められたが、平均動脈圧は良好に維持され、術後の心拍出量にも大きな変化は認められなかった。これらのことから、中心冷却体外循環法は、良好な血液ガスの維持のため長時間の体外循環が予想される手術に適しているが、各種酵素、内分泌に大きな変動が生じることが判明した。

2) 常温下体外循環法を用いた実験では、体外循環中、供試犬の体温を36℃に一定に保ち、開心術を実施した。その結果、血球成分および血清電解質 (Na, Cl) AST, CK、血糖値は中心冷却と同様な変化を示した。しかしながら、血液ガス値は、体外循環中の酸素分圧が時間の経過と共に急激に減少し、高値の維持が困難で、体外循環時間に時間的制約を生じ、その補正のために酸塩基平衡の大きな乱れを生じることが明かとなった。内分泌変動では、体外循環終了時にノルエピネフリン、ドーパミンの著明な分泌亢進、アルギニン・バゾプレッシンの分泌亢進が確認された。ブラジキニンの分泌亢進は、認められなかった。しかしながら、術後の平均動脈圧は低値を示し、心拍出量が有意差はないものの低下する傾向を示したことから、循環動態に与える影響は大きく、LOS等の術後合併症の発生が懸念され、術後何らかの昇圧処置の必要性があることが判明した。

3) 次に、中心冷却体外循環と常温下体外循環の両者間での比較検討を実施した。その結果、中心冷却体外循環法では、血液酸素分圧を高値に保つことができ、また、術後平均血圧や、心拍出量を高値に維持できる長所をもつものの、体温コントロールに時間を要するため、手術時間が延長し、AST, CK等の酵素が上昇し、血漿電解質の変動が大きくなるという短所が認められた。内分泌では、アルドステロンは体外循環初期にそしてアルギニン・バゾプレッシンは体外循環後期に分泌抑制が確認された。一方、常温下体外循環法では、手術時間を短縮できるという利点と各種の測定値の変動が少なく生体へのストレスが少ないことが示唆されるが、術中時間の経過とともに血液酸素加能力が低下し、心停止時間に制約を受けること、また、術後の平均動脈圧および心拍出量が低値を示すことから心筋へのダメージが冷却群に比較してより大きいことが示唆された。さらに常温下体外循環法は、ブラジキニンの分泌抑制効果が認められた。

4) さらに、今回の実験で検討した体外循環法のうち、臨床応用可能と思われた中心冷却体外循環法を用いて、先天性心奇形に対する開心術による根治術を3症例に実施し良好な結果を得た。従って、小型で酸素加効率の優れる人工肺の開発や、その他の補助法により常温下体外循環法が確立するまでは、中心冷却法は、十分に小動物領域での応用が可能であると考えられた。

以上の結果より、犬の開心術における中心冷却体外循環法は、常温下体外循環法に比較して、全体の手術時間の延長はあるものの、術後の心機能の維持に勝れており、長時間の体外循環にも適していることが判明した。しかし、冷却ストレスによる内分泌系への影響が大きいこともあり、慎重な対応が要求された。一方、常温下体外循環法は酸素加能の維持において問題はあるものの、冷却ストレスが少なく、生体へおよぼす影響がも少ないことが予想され、今後、酸素加能に優れた人工肺が開発され長時間手術も実施可能になると、優れた体外循環法となる可能性を有していることが示唆された。

本研究により、申請者はこれまで医学領域においても困難とされていた犬における長期生存を前提とした開心術を施行し、常温下法と中心冷却法の比較検討をし、獣医学領域は勿論のこと医学領域においても極めて貴重な知見を提供したものと考えられる。当審査委員会は全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

審 査 結 果 の 要 旨

犬における多くの心疾患の根治術に際しては、開心術が必須となる。その場合、心静止下無血視野にて確実に根治術を実施するためには、補助法として人工心肺を用いた体外循環法を併用することが必須である。現在、体外循環法は、低体温法を併用する中心冷却法が一般的であるが、低体温法の併用は寒冷ストレスにより生体に非常に大きな影響を及ぼし、低心拍出量症候群（LOS）等の術後合併症の原因となることが懸念されている。そのため最近になり、再び低体温法を使用しない常温下体外循環法が注目されつゝある。しかしながら、両者の体外循環法の比較検討した報告は非常に少なく、あっても急性実験のものであり臨床的に応用可能なデータは存在しなかった。

そこで、申請者の柴崎 哲氏は、犬の開心術を目的としたより良い体外循環法の確立を目的として、犬において常温下体外循環法および中心冷却体外循環法を用いて開心術を実施し、各々につき血行動態学的検討および内分泌学的検討を実施し、さらに両体外循環法を比較検討し以下の点を明確にした。なお、実験で得られるデータが、直接臨床応用可能なデータとするべく、供試犬は術後1ヶ月以上の長期生存とした。

1) 中心冷却体外循環法を用いた実験では、体外循環中の供試犬の体温を26～27℃に低下させ、開心術を実施した。その結果、高度の血液希釈により、血球成分および血清電解質（Na,Cl）は術前に比較し有意に減少し、術後は、AST,CKが有意に高値を示した。また、体外循環中は、血糖値も有意に高値を示した。しかしながら、血液ガス値は、非常に安定しており完全体外循環中の血液酸素分圧も十分高値で維持可能であった。内分泌変動では、低体温からの復温時にカテコールアミン、アルドステロンの著名な分泌亢進が認められ、アルギニン・バゾプレッシンは分泌が抑制された。また、低体温導入時に強力な血管拡張作用のあるブラジキニンの有意な分泌亢進が認められたが、平均動脈圧は良好に維持され、術後の心拍出量にも大きな変化は認められなかった。これらのことから、中心冷却体外循環法は、良好な血液ガスの維持のため長時間の体外循環が予想される手術に適しているが、各種酵素、内分泌に大きな変動が生じることが判明した。

2) 常温下体外循環法を用いた実験では、体外循環中、供試犬の体温を36℃に一定に保ち、開心術を実施した。その結果、血球成分および血清電解質（Na,Cl）AST,CK、血糖値は中心冷却と同様な変化を示した。しかしながら、血液ガス値は、体外循環中の酸素分圧が時間の経過と共に急激に減少し、高値の維持が困難で、体外循環時間に時間的制約を生じ、その補正のために酸塩基平衡の大きな乱れを生じることが明かとなった。内分泌変動では、体外循環終了時にノルエピネフリン、ドーパミンの著明な分泌亢進、アルギニン・バゾプレッシンの分泌亢進が確認された。ブラジキニンの分泌亢進は、認められなかった。しかしながら、術後の平均動脈圧は低値を示し、心拍出量が有意差はないものの低下する傾向を示したことから、循環動態に与える影響は大きく、LOS等の術後合併症の発生が懸念され、術後何らかの昇圧処置の必要性があることが判明した。

3) 次に、中心冷却体外循環と常温下体外循環の両者間での比較検討を実施した。その結果、中心冷却体外循環法では、血液酸素分圧を高値に保つことができ、また、術後平均血圧や、心拍出量を高値に維持できる長所をもつものの、体温コントロールに時間を要するため、手術時間が延長し、AST,CK等の酵素が上昇し、血漿電解質の変動が大きくなるという短所が認められた。内分泌では、アルドステロンは体外循環初期にそしてアルギニン・バゾプレッシンは体外循環後期に分泌抑制が確認された。一方、常温下体外循環法では、手術時間を短縮できるという利点と各種の測定値の変動が少なく生体へのストレスが少ないことが示唆されるが、術中時間の経

過とともに血液酸素加能力が低下し、心停止時間に制約を受けること、また、術後の平均動脈圧および心拍出量が低値を示すことから心筋へのダメージが冷却群に比較してより大きいことが示唆された。さらに常温下体外循環法は、ブラジキニンの分泌抑制効果が認められた。

4) さらに、今回の実験で検討した体外循環法のうち、臨床応用可能と思われた中心冷却体外循環法を用いて、先天性心奇形に対する開心術による根治術を3症例に実施し良好な結果を得た。従って、小型で酸素加効率の優れる人工肺の開発や、その他の補助法により常温下体外循環法が確立するまでは、中心冷却法は、十分に小動物領域での応用が可能であると考えられた。

以上の結果より、犬の開心術における中心冷却体外循環法は、常温下体外循環法に比較して、全体の手術時間の延長はあるものの、術後の心機能の維持に勝れており、長時間の体外循環にも適していることが判明した。しかし、冷却ストレスによる内分泌系への影響が大きいこともあり、慎重な対応が要求された。一方、常温下体外循環法は酸素加能の維持において問題はあるものの、冷却ストレスが少なく、生体へおよぼす影響がも少ないことが予想され、今後、酸素加能に優れた人工肺が開発され長時間手術も実施可能になると、優れた体外循環法となる可能性を有していることが示唆された。

本研究により、申請者はこれまで医学領域においても困難とされていた犬における長期生存を前提とした開心術を施行し、常温下法と中心冷却法の比較検討をし、獣医学領域は勿論のこと医学領域においても極めて貴重な知見を提供したものと考えられる。当審査委員会は全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。