



The dependence of myocardial damage on age and ischemic time in pediatric cardiac surgery

長谷川, 智巳

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-09-30

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3178

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003178>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 6 2 】

氏 名・（本 籍） 長谷川 智巳 （ 兵庫 県 ）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博い第1615号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成16年9月30日

【 学位論文題目 】

The dependence of myocardial damage on age and
Ischemic time in pediatric cardiac surgery
(小児開心術における心筋傷害への年齢および
虚血時間の関与)

審 査 委 員

主 査 教 授 尾原 秀史
教 授 前田 盛
教 授 横山 光宏

小児開心術における心筋傷害への年齢および虚血時間の関与

<目的> ヒト心臓脂肪酸結合蛋白 (HFABP) は、心臓虚血による心筋細胞の傷害時に速やかに血中に逸脱するため、心筋傷害の早期マーカーとして臨床的に活用されており、最近我々は小児開心術における心筋傷害の評価にも HFABP が有用であることを報告した。今回、小児開心術における心筋傷害への年齢および虚血時間の影響に関して HFABP を指標として検討した。

<方法> 対象は 1999 年 6 月より 2001 年 12 月までに兵庫県立こども病院にて行なわれた心室中隔欠損根治手術症例 98 例で、これらを幼少群 (2 歳未満、51 例) と年長群 (2 歳以上、47 例) の 2 群に分類して前向きに比較検討を行なった。心筋傷害の指標として血中 HFABP 値を術前および大動脈遮断解除 0, 1, 2, 3, 6 時間後の 6 ポイントにおいて経時的に測定し、曲線下面積法によって総 HFABP 逸脱量 (HFABP-AUC) を算出して年齢および虚血時間との関係を検討した。またカテコールアミン使用量、挿管時間、集中治療室滞在日数を含めた術後経過に関する検討を行なった。手術は全身麻酔下で、上行大動脈送血、上・下大静脈 2 本脱血にて体外循環を行い、心停止下で経右房的に心室中隔欠損をパッチ閉鎖した。直腸温は 27~30℃ とし、心筋保護は心局所冷却を併用した間歇的冷却血液加心筋保護法で行なった。

<結果> 術前の背景因子として体肺血流比および発育不良の割合が、年長群に比して幼少群が有意に高かったが、これらの因子と HFABP 値との間に相関は見られなかった。また体外循環時間および大動脈遮断時間に関して 2 群間に有意差は認めなかった。

1. 血中 HFABP 値の経時的変化

2 群間の術前 HFABP 値に有意差を認めなかったが、大動脈遮断解除後の各測定ポイントの HFABP 値はいずれも年長群に比して幼少群が有意に高値を示した。

2. 年齢と HFABP-AUC との関係

年齢 (x) および HFABP-AUC (y) は正規性を高めるためにいずれも対数変換を行なった後に線形回帰分析したところ (モデル: $\ln(y) = a + b \ln(x)$)、両者の間には有意な負の相関関係があった ($a = 7.97 \pm 0.29$, $b = -0.49 \pm 0.09$, $r = 0.738$, $p < 0.0001$)。すなわち HFABP-AUC が年齢の負のべき乗に比例すること ($y = kx^b$, $k = \exp(a)$) が示された。

3. HFABP-AUC に対する年齢と虚血時間の影響

両群を大動脈遮断時間によって、グループ S (75 分未満) とグループ L (75 分以上) の 2 つのサブグループに分類して比較検討を行なった。HFABP-AUC は年長群に比して幼少群が有意に高値であり、サブグループ間では各群ともグループ L がグループ S より有意に高値を示した。しかしサブグループ間の HFABP-AUC の差は幼少群が年長群より大きい傾向があり、年齢と虚血時間の間に交互作用が存在することが示唆された。

4. 年齢と虚血時間の交互作用

年齢 (x) と虚血時間 (M) の間に交互作用が存在すると仮定して、これらと HFABP-AUC (y) の関係を線形回帰分析した (モデル: $\ln(y) = p + q \ln(x) + rM + s \ln(x) \cdot M$)。年齢と HFABP-AUC の間には前述と同様に有意な負の相関 ($p < 0.0001$) を認め、虚血時間と HFABP-AUC の間には有意な正の相関 ($p = 0.0012$) を認めた。また年齢と虚血時間の交互作用因子と HFABP-AUC の間にも有意な負の相関 ($p = 0.0361$) を認め、これらの交互作用の存在が証明された。このモデルは $y = Kx^L$ ($K = \exp(p + rM)$, $L = q + sM$) と変換でき、年齢と HFABP-AUC のべき乗関係において虚血時間がその振幅および指数に影響を与えていることが示された。

5. 術後経過

幼少群は年長群より有意に術後カテコールアミン使用量が多く、術後挿管日数および集中治療室滞在日数が長かった。両群とも最大 HFABP 値とカテコールアミン使用量の間に高い相関関係を認めた ($p < 0.01$)。

<考察> 近年、手術手技の向上、心筋保護の改良や術後管理の改善などによって、先天性心疾患の根治手術がより小さい患児に対しても可能となった。兵庫県立こども病院においても、心室中隔欠損根治手術症例の平均年齢が 1996 年から 1998 年には 4.4 歳であったのに対して、1999 年から 2001 年には 3.3 歳となった。2 歳以下の占める割合も前者 30.4% から後者 46.1% となっている。今回の我々の研究では、小児開心術における心筋傷害は年齢と虚血時間に大きく依存し、年齢が小さいほど心筋は受傷しやすいことが証明された。この受傷性は幼若な心筋細胞の未熟性あるいは高感受性によるものであり、幼若な細胞ほど外科的ストレスに対する反応が大きいと考えられた。

<結論> 小児開心術における心筋傷害は年齢と虚血時間に大きく依存し、年齢が小さいほど心筋は受傷しやすい。したがって、我々はこのことを十分に念頭においた上で小児開心術の周術期管理を行なっていく必要がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1616 号	氏 名	長谷川智巳
論文題目	The dependence of myocardial damage on age and Ischemic time in pediatric cardiac surgery (小児会心術における心筋傷害への年齢および虚血時間の関与)		
審査委員	主 査 尾原市史 副 査 前田 盛 副 査 坂山 元太		
審査終了日	平成 16 年 8 月 31 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

<目的> ヒト心臓脂脂肪酸結合蛋白 (HFABP) は、心臓虚血による心筋細胞の傷害時に速やかに血中に逸脱するため、心筋傷害の早期マーカーとして臨床的に活用されており、最近我々は小児開心術における心筋傷害の評価にも HFABP が有用であることを報告した。今回、小児開心術における心筋傷害への年齢および虚血時間の影響に関して HFABP を指標として検討した。

<方法> 対象は1999年6月より2001年12月までに兵庫県立こども病院にて行なわれた心室中隔欠損根治手術症例98例で、これらを幼少群（2歳未満、51例）と年長群（2歳以上、47例）の2群に分類して前向きに比較検討を行なった。心筋傷害の指標として血中HFABP値を術前および大動脈遮断解除0,1,2,3,6時間後の6ポイントにおいて経時的に測定し、曲線下面積法によって総HFABP逸脱量 (HFABP-AUC) を算出して年齢および虚血時間との関係を検討した。またカテコールアミン使用量、挿管時間、集中治療室滞在日数を含めた術後経過に関する検討を行なった。手術は全身麻酔下で、上行大動脈送血、上・下大静脈2本脱血にて体外循環を行い、心停止下で経右房的に心室中隔欠損をパッチ閉鎖した。直腸温は27～30℃とし、心筋保護は心局所冷却を併用した間歇的冷却血液加心筋保護法で行なった。

<結果> 術前の背景因子として体肺血流比および発育不良の割合が、年長群に比して幼少群が有意に高かったが、これらの因子とHFABP値との間に相関は見られなかった。また体外循環時間および大動脈遮断時間に関して2群間に有意差は認めなかった。

1. 血中HFABP値の経時的变化

2群間の術前HFABP値に有意差を認めなかったが、大動脈遮断解除後の各測定ポイントのHFABP値はいずれも年長群に比して幼少群が有意に高値を示した。

2. 年齢とHFABP-AUCとの関係

年齢 (x) およびHFABP-AUC (y) は正規性を高めるためにいずれも対数変換を行なった後に線形回帰分析したところ (モデル: $\ln(y) = a + b \ln(x)$)、両者の間には有意な負の相関関係があった ($a = 7.97 \pm 0.29$, $b = -0.49 \pm 0.09$, $r = 0.738$, $p < 0.0001$)。すなわちHFABP-AUCが年齢の負のべき乗に比例すること ($y = kx^b$, $k = \exp(a)$) が示された。

3. HFABP-AUCに対する年齢と虚血時間の影響

両群を大動脈遮断時間によって、グループS（75分未満）とグループL（75分以上）の2つのサブグループに分類して比較検討を行なった。HFABP-AUCは年長群に比して幼少群が有意に高値であり、サブグループ間では各群ともグループLがグループSより有意に高値を示した。しかしサブグループ間のHFABP-AUCの差は幼少群が年長群より大きい傾向があり、年齢と虚血時間の間に交互作用が存在することが示唆された。

4. 年齢と虚血時間の交互作用

年齢（ x ）と虚血時間（ M ）の間に交互作用が存在すると仮定して、これらとHFABP-AUC（ y ）の関係を線形回帰分析した（モデル： $\ln(y) = p + q \ln(x) + rM + s \ln(x) \cdot M$ ）。年齢とHFABP-AUCの間には前述と同様に有意な負の相関（ $p < 0.0001$ ）を認め、虚血時間とHFABP-AUCの間には有意な正の相関（ $p = 0.0012$ ）を認めた。また年齢と虚血時間の交互作用因子とHFABP-AUCの間にも有意な負の相関（ $p = 0.0361$ ）を認め、これらの交互作用の存在が証明された。このモデルは $y = Kx^L$ （ $K = \exp(p + rM)$, $L = q + sM$ ）と変換でき、年齢とHFABP-AUCのべき乗関係において虚血時間がその振幅および指数に影響を与えていることが示された。

5. 術後経過

幼少群は年長群より有意に術後カテコールアミン使用量が多く、術後挿管日数および集中治療室滞在日数が長かった。両群とも最大HFABP値とカテコールアミン使用量の間に高い相関関係を認めた（ $p < 0.01$ ）。

<考察> 近年、手術手技の向上、心筋保護の改良や術後管理の改善などによって、先天性心疾患の根治手術がより小さい患児に対しても可能となった。兵庫県立こども病院においても、心室中隔欠損根治手術症例の平均年齢が1996年から1998年には4.4歳であったのに対して、1999年から2001年には3.3歳となった。2歳以下の占める割合も前者30.4%から後者46.1%となっている。今回の我々の研究では、小児開心術における心筋傷害は年齢と虚血時間に大きく依存し、年齢が小さいほど心筋は受傷しやすいことが証明された。この受傷性は幼若な心筋細胞の未熟性あるいは高感受性によるものであり、幼若な細胞ほど外科的ストレスに対する反応が大きいと考えられた。

<結論> 小児開心術における心筋傷害は年齢と虚血時間に大きく依存し、年齢が小さいほど心筋は受傷しやすい。したがって、我々はこのことを十分に念頭においた上で小児開心術の周術期管理を行なっていく必要がある。

本研究は、小児開心術における心筋傷害について、ヒト心臓脂肪酸結合蛋白（HFABP）を用いて研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった年齢と虚血時間の関与について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。