

氏名(本籍)	信田卓男(茨城)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	甲 19 号
学位授与の日付	昭和53年3月13日
学位授与の要件	学位規則第5号第1項該当
学位論料題名	犬の低体温麻酔法に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 北 昂 (副査) 教授 杉浦邦紀 教授 藤岡富士夫

論文内容の要旨

低体温麻酔法の意義は、体温の降下にもなって生ずる組織代謝と酸素消費量の抑制を外科手術に応用し、常温の生体では生理学的に実施することが不可能な外科手術を可能にするところにある。したがって、常温では許容血行遮断時間が3分前後であるとされている脳の手術あるいは、長時間の血行遮断と心拍動の静止状態が要求される心臓外科の領域・とくに開心手術では、低体温麻酔法の応用が極めて有意義である。

獣医学領域における低体温麻酔法に関する報告例は少なく、本邦においては、わずかに黒川ら(1964)が犬の心臓手術に対して低体温麻酔の応用を試みた報告がみられる。そのなかで、犬においては、体温が25°C以下の低体温麻酔による心臓手術は不可能に近いとされ、臨床的に行ないうる血行遮断下の心臓手術は、体温30°C前後の低体温下で6分間前後が限界であると報告されている。その後、現在まではぼ10年を経過したが、わが国の獣医学界においては犬の低体温麻酔法に関する研究業績はみられていない。また、海外における報告をみても、軽度低体温麻酔法により血行遮断下で10~20分間の開心手術に成功した報告例はみられるが、20°C前後の超低体温麻酔下で長時間の開心手術に成功した臨床例はみられていない。このように、獣医学領域において長時間の完全血行遮断による開心手術が不成功に終わっている理由は、動物独自の低体温麻酔法に関する基礎的な研究が不十分であること、および、Virtueらの低体温理論が中心であり、冷却中における生体の管理を軽視していることなどがその大きな原因をなしていると考えられる。

とくに近年、小動物臨床においては、外科的治療を必要とする心疾患の報告例が増加し、それにもなって、それらに対する外科的治療の要求度も増大する傾向にある。一方では、心疾患に関する実験外科の領域においても、長時間にわたる開心術の必要性が急速にたかまっている。このような観点から、犬における低体温麻酔法の確立は、獣医臨床ならびに実験外科学において極めて重要であると思される。

そこで著者は、1時間前後の完全血行遮断および開心術を可能とする犬の低体温麻酔法を確立する目的で、雑種成犬56例を使用し、その基礎的な研究を実施した。その結果、体温21°Cのレベルで1時間にわたる低体温状態を安全に確保することができ、その間に40分間前後の完全血行遮断、左右心房開心術、ならびに、右心室開心術が可能である犬の低体温麻酔法および冠灌流心蘇生法を確立することができた。本研究の概要は、つぎのとおりである。

第1章の第1実験では、対照群として pentobarbital sodium 単味で全身麻酔を行なった実験犬を氷水槽で冷却し、体温を21°Cまで降下させ、単純な冷却のみを行なった場合の生体の変化について観察した。そ

の結果、全例で食道温（以下 E. T.） $21\sim 20^{\circ}\text{C}$ まで冷却された時点で、心室細動あるいは心停止に陥り、黒川らが示唆したとおり、犬の体温を 25°C 以下に降下させることの危険性が確認された。そして、体温の降下により死にいたるまでの生体の変化を観察してみるとつぎのとおりであった。

体温が 38°C から 35°C に降下した冷却の初期においては、大腿動脈圧・心拍数・ PaO_2 の上昇、shivering が認められ、寒冷侵襲に対する生体の防禦反応と思われる代謝の亢進、産熱現象の発現が観察された。ついで、体温が 25°C まで降下した冷却中期においては、寒冷に対する生体の防禦反応も抑制され、体温の降下に比例して生体の諸機能も減少する比較的安定した経過が観察された。ついで、さらに体温が降下し $23\sim 21^{\circ}\text{C}$ にいたると、生体は循環器・呼吸器系ともに虚脱状態に陥り、心拍数および動脈圧が極度に低下し、静脈系のうっ滞、anoxia、代謝性 acidosis、血中炭酸ガスの蓄積、血液濃縮等が観察され、ついには、心室細動・心停止に移行して全例が死亡した。

このような実験成績から、単純な冷却を行なった場合に生ずる異常反応として、shivering による組織代謝の亢進、 PO_2 の減少、 PCO_2 の増加、Acidosis、血液濃縮、中心静脈圧の上昇、心室細動の発生が考えられた。

そこで、第1章の第2実験においては、単純な冷却によって発現する生体の異常反応に対して、これを抑制する各種の補正方法を検討し、これを適用して第1実験と同様の冷却実験を試みた。補正方法の概要は、つぎのとおりである。

1. 第1実験でみられた冷却初期の心拍数、大腿動脈圧の上昇は、寒冷刺激に対する交感神経系の過度な緊張によるものと考え、それらの反応を抑制する目的で、前投薬として Hydroxyzine hydrochloride、Triflupromazine hydrochloride を投与した。
2. 冷却初期の shivering を抑制し、心筋の被刺激性に関与する catecholamine の分泌を最少限に抑制する目的で、ether による深麻酔の状態で行った。
3. 冷却中にみられる血液濃縮を是正し、末梢循環を改善する目的で、低分子デキストランにより冷却中に血液希釈を行なった。
4. 冷却中にみられる Hypercapnia 等に対し、人為的に ventilation を実施して PCO_2 のレベルを $20\sim 40\text{ mmHg}$ に保つようにした。
5. 冷却後期にみられた重度の代謝性 acidosis に対し、「 $0.23 \times \text{B.E. (mEq/l)} \times \text{B.W. (kg.)} = 7\% \text{ Sodium bicarbonate (ml)}$ 」の式を用いてこれを補正した。
6. 寒冷刺激が加わることによって生じると予想される、下垂体-副腎皮質系の疲弊に対し、Hydrocortisone sodium succinate を投与した。

このような補正法を講じて、第1実験の場合と同様な冷却実験を行なった結果、第1実験で観察された生体の異常反応は観察されず、体温の降下に比例して生体の各機能も抑制され、極めて安定した冷却過程が観察された。そして、体温が 21°C に達した時点で冷却を中止し、その後、1時間にわたり常温下に放置したのも復温を行なったが、全例が比較的安定した状態で回復した。このことから、上述の補正法を加えることによって E. T. $20\sim 21^{\circ}\text{C}$ レベルでの1時間にわたる低体温状態が安全に確保されることがわかった。

第2章以後においては、第1章で検討した低体温麻酔法の安全性をさらに追求すると同時に、心臓外科領域への応用性を検討する目的で、6種の実験を試みた。また、低体温麻酔法に併用する心蘇生法についても、

あわせて検討を加えた。

第2章における第1実験として、さきに検討した補正法を適用して低体温麻酔を行ない、E. T. 23°Cまで降下させ、その時点において開胸手術および約40分間の完全血行遮断ならびに心停止を行なった。その結果、血行遮断を解除したのちにおいて、完全な心蘇生が得られなかったことから、血行遮断解除後における心蘇生法についても検討を加える必要があると考えられた。そこで、第2実験として、酸素加血液の冠灌流心蘇生法をあらたに考案し、第1実験と同様の実験を試みた。その結果、E. T. 21°Cレベルの低体温状態において、38.2±4.7分間の完全血行遮断後においても冠灌流心蘇生法を適用した場合、全例で心拍動が再開し、復温することによって意識の回復がみられた。この場合、低体温下における長時間の血行遮断による影響として、動静脈血酸素分圧較差 (A-V O₂ difference) の増大が認められたが、心機能および血行動態には著明な変化は認められなかった。

第3章、第4章においては、E. T. 21°Cレベルの低体温麻酔下において、各種の開心術を実施し、その可能性および長時間にわたる開心術の影響について検討を加えた。

心房の開心術については、右心房切開術後に中心静脈圧の上昇が観察されたが、刺激伝導障害等は観察されず、復温の段階では、大腿動脈圧、心拍数、心電図、血液ガスの安定した回復過程が観察された。

左心房開心術では、開心操作にともない、5例中3例に冠動脈の air embolism がみられ、復温過程の初期において大腿動脈圧の有意の減少が観察されたが、復温過程が進行し体温が回復すると、air embolism の影響も消退し、右心房開心術の例と同様に大腿動脈圧、心拍数、心電図、血液ガス諸量は実験前値に復帰する傾向を示した。

第4章で行なった右心室開心術の実験では、約40分間の右心室縦切開術および横切開術を行なった場合においても、全例で心拍動の再開がみられ、術後の脳機能障害、心臓刺激伝導障害の発現は認められず、3カ月以上にわたる長期生存例が得られた。また、右心室の横切開法と縦切開法において、心機能および循環機能に差異は認められず、低体温麻酔法と冠灌流心蘇生法を併用することにより、安全に開心術を実施できることが確認された。

本論文の要旨は、第79回、第82回、第83回、第84回日本獣医学会において発表した。

論文審査の結果の要旨

低体温麻酔法とは温血動物の体温を人為的に降下させ、それに付随して生ずる組織代謝率の低下および酸素消費量の減少を利用して、常温の生体では生理学的に実施することが不可能な外科手術を可能にする手術補助手段の一方法である。したがって、低体温麻酔法は血行遮断を必要とする心臓外科領域では、必要不可欠な麻酔方法であるが、ヒトと比較して獣医学領域ではその臨床的応用は極めて少ない。

低体温麻酔の歴史は極めて古く、HIPOCRATESの時代から局所的に人体の体温を下げて医療効果を試みている報告もあるが、現在に通ずる系統的な低体温麻酔が研究されたのは1921年 HEYMANS に始まるものと考えられている。その後 TALBOTT, TEMPLE, FAY らが直腸温を23°Cまでに降下させることに成功し、近代医学における低体温麻酔の応用性を示唆した。一方心臓外科領域に低体温麻酔が応用されたのは1950年代になってからであり、ヒトにおいては、BIGELOW, LEWIS あるいは GIBON らが長時間の血行遮断、あるいは実際の臨床例に応用し、成功したことがその始まりと考えられている。他方獣医学領

域では人医界のそれと比較してその研究は極めて遅れており、本邦においては1964年黒川らがペントバルビタール麻酔と純酸素の吸入による表面冷却法によって、心臓手術への低体温麻酔の応用を試みているにすぎない。その後、現在までほぼ10年を経過したが、本邦の獣医界においては、低体温麻酔法に関する報告はみられず、我国以外においても低体温麻酔における長時間の完全血行遮断下で開心術に成功した例はみられない。

このようにヒト以外の動物の低体温麻酔法が全て不成功に終わっている最大の理由は、人医界における VIRTUE らの低体温理論を中心に考え、動物独自の低体温麻酔法の基礎的研究が行われておらず、しかも冷却中の生体の管理を軽視していることに原因があるものと考えられる。

そこで著者は、イヌにおける低体温麻酔法を確立するためには、冷却および復温過程における生体反応の基礎的な問題を検討することから始める必要があるものと考え、第1章ではこれらの問題を中心に検討を加え、異常反応に対する種々の補正手段を考案することにより冷却および復温過程における問題を解決した。つづいて第2章ではこれらの補正手段を講じて低体温麻酔下の1時間に及ぶ完全血行遮断実験を行ない一応その目的を達したが、心蘇生法に問題があったことから、引きつづいて心蘇生法を検討し、新しく酸素加血液冠灌流法を考案して心蘇生における問題を解決した。このような基礎的な問題を解決したのち、第3章、第4章では低体温下で左右心房および右心室の開心術を実施し、開心術後の生体反応が極めて良好であることを観察するとともに、約1ヶ月以上の長期生存例を得ることができたことなどから、本法を応用して各種開心術を安全に実施できることを確認し、イヌにおける低体温麻酔法をほぼ確立できたものと考えた。その研究の概要は以下のごとくである。

第1章第1実験では冷却による生体の基礎的の反応を知る目的で5例の雑種成犬を使用し、pentobarbital sodium 25 mg/kg を静脈内に投与して全身麻酔を行ったのち氷水槽で冷却し、体温を21°Cまで降下させ、臨界温度を越えて死に至るまでの生体反応を電気生理学的、血行力学的ならびに血液生化学的見地から観察した。その結果、冷却初期(食道温 35~29°C)において大腿動脈圧、心拍数の上昇、Shivering が認められ、代謝の亢進、産熱現象の発現が観察された。その後、冷却中期(食道温 29°C~25°C)においては、一時安定する傾向を示し、体温の降下に比例して諸現象が変化したが、冷却後期(食道温 25°C~23°C)に移行すると心拍数、大腿動脈圧、PO₂、血液 pH、Base Excess の極度の減少、PCO₂、Ht 値および中心静脈圧の極度の増加が観察され、循環器、呼吸器系の虚脱、重度の代謝性 acidosis、血液濃縮などが認められ全例が斃死した。

このように単純に pentobarbital sodium 単味で生体を冷却すると、黒川らが示唆したごとく25°C以下の低体温において極めて重篤な状態が発現することから、第2実験では、まず第1実験にみられたこれらの諸変化を最小限に^{抑制}くいとめ、かつ安全に冷却が実施できるように各種の補正手段を講じた。すなわち、第1実験でみられた冷却初期の心拍数、大腿動脈圧の上昇は、寒冷刺激に対する交感神経の過度の緊張によるものと考え、それらの反応を抑制するために、自律神経遮断薬 Hydroxyzine hydrochloride 0.5 mg/kg、および Triflupromazine hydrochloride 0.5 mg/kg を投与した。また、冷却初期にみられた shivering を抑制し、心筋の被刺激性に関与する Catecholamine の分泌を最小限に抑制する目的で ether による深麻酔の状態^で冷却を実施した。ついで冷却中にみられる血液濃縮を是正し、血液濃縮にともなう生ずると予想される sludging, aggregation に対処する目的で、低分子デキストランにより冷却中、血液希釈を行ない、

合わせて heparin を投与した。さらに、冷却中にみられる hypercapnia などに対し、人為的に ventilation を行ない、 PCO_2 のレベルを 20~40 mmHg に保つように務めた。また、冷却後期にみられた重度の代謝性 acidosis に対しては人医界で使用している三村らの式を用い、7% bicarbonate solution により補正を行った。つづいて寒冷侵襲を受けることにより惹起されると予想される、下垂体—副腎皮質系の疲弊に対しては Hydrocortisone sodium succinate 10 mg/kg を投与した。

以上の補正手段を講じたのち第1実験と同様に雑種成犬5例を使用して体温 21°C まで降下させ、その間の生体の変化を観察した。その結果、第2実験では第1実験でみられたような心拍数、大腿動脈圧、 PO_2 、B.E.、pH の極度の減少、 PCO_2 、Ht 値、中心静脈圧の極度の増加は認められず、安定した冷却過程が観察された。また、食道温 21°C レベルの1時間にわたる低温状態を得たのち復温してその後3日間の状態を観察したが、1例の死亡例もみられず全例が実験前の状態に回復した。

このような実験結果から、著者はこれらの補正手段を講ずることによって、食道温 21°C レベルまでイヌを冷却し、その状態で1時間放置しても、復温することによって実験前の状態に回復させることが可能であることを証明した。しかしながら、低体温麻酔法が外科手術と同時に併用されることから考えれば、これまでの実験は生体に手術侵襲を加えていないため不十分であると考え、第2章では低体温の状態において長時間にわたる完全血行遮断および心停止が可能であるか否かを検討すると同時に、血行遮断解除後における心蘇生法について検討を加えた。

第2章第1実験では第1章の場合と同様な低体温麻酔下において胸骨縦切開法によって開胸し、前大静脈、後大静脈、奇静脈、肺動脈ならびに大動脈に tapping を行なってそれぞれの血管を閉鎖し、血行を遮断すると同時に、大動脈起部の穿刺によって心停止液 (6~12ml) を冠動脈内に注入した。その結果注入後1分以内に心拍動の完全停止がみられた。平均41.5分間の血行遮断を行ったのちにこれを解除して停止した心臓の蘇生をはかった。心蘇生には岡村の心蘇生液を5~20 ml 使用し、つづいて心マッサージおよび除細動を行ない完全な心蘇生を試みたが、vital sign の確認は出来たが完全な心蘇生を得ることはできなかった。その後の剖検によって心外膜下、心内膜下出血斑、肺水腫、肝、腎、脾のうっ血が認められ、長時間にわたる心マッサージの影響が示唆されるとともに、大動脈壁の穿刺によって生じたと思われる血腫が認められた。これらの結果から著者は①胸骨縦切開法による開胸術は術野が狭小なため、十分な用手マッサージを行うことが困難であること、また、仰臥位のために心尖部が下垂して冠循環を十分に保つことが困難であることを指摘した。さらに②大動脈起始部の穿刺による心停止液の注入では、左右の冠動脈内に十分な停止液の流入が困難であること、また、穿刺によって動脈瘤を形成させる危険性があることなどを知った。そしてとくに③用手心マッサージ法のみによる心蘇生法は確実性に乏しく、心筋への機械的損傷が極めて大きいことを確認し、低体温麻酔下における長時間の血行遮断において心蘇生率を向上させるためには、心停止液の注入方法に改善を加えると同時に、心蘇生時に冠動脈内の停止液を完全に排除し、かつ適正な冠循環量を保持する方法を考案する必要があるものと考えた。そこで第2実験では用手心マッサージ法のかわりに大動脈起始部へ catheter を挿入し、この catheter を使用して心停止液や心蘇生液を冠動脈内に注入すると同時に、この catheter から酸素加血を冠動脈内に注入して心筋への十分な酸素供給を行って心蘇生をはかることとした。このために著者は新しく酸素加血液冠灌流法を考案し、完全血行遮断解除後約 90~160 ml の酸素加血液を冠動脈内に注入したのち、電気的除細動を行った結果、全例に心拍動の再開が認められ、復温後におい

ても全例が意識を回復し、5例中2例は特別な術後管理を必要とせず生存した。このように用手心マッサージにおいては全例において完全な心拍動の再開が認められなかったにもかかわらず、著者の考案した酸素加血液冠灌流装置を使用した冠灌流法では全例に完全な心拍動の再開がみられ、これまでの実験で行った低体温法に酸素加血液の冠灌流法を併用することによって、イスにおける食道温 21°C レベルでの低体温麻醉が比較的 safely に実施できることを証明した。

そこで第3章ではこれまでの実験で得られた成績を基として、実際に開心術を実施し、その可能性を検討すると同時に、開心術が生体に与える影響について観察した。右心房の開心術では5例の雑種成犬を使用し、食道温を 23°C に降下させ、これまでと同様な方法によって完全血行遮断、心停止を行ったのち後大静脈起始部から右心耳に向う切開を実施した。そして約 35 分間、開心状態のまま放置したのち心房を縫合し、酸素加血液の冠灌流と Counter shock によって心蘇生をはかり、復温によって意識が回復するまでの経過を観察した。その結果、完全血行遮断による右心房切開によって外科手術で必要とされる卵円窩、静脈間隆起ならびに三尖弁などが直視下に露出され、無血静止状態における広範囲な術野の確保が可能とされた。右心房縫合後における心拍動の再開は前章の場合と同様に極めて良好であり、加温による体温の回復とともに大腿動脈圧のすみやかな上昇、心拍数、心電図および血液ガス諸量の回復が認められた。また、左心房切開術は5例に行われ心停止後、左心耳から左冠状動脈回旋枝に沿って左心房斜静脈辺縁に終る切開を実施した。左心房開心後の処置は右心房切開時と同様であり、復温して意識が回復するまでの経過を観察した。その結果、開心操作にともない5例中3例に冠動脈の air embolism がみられ、加温初期の段階において大腿動脈圧の低下が観察されたが、復温過程が進行するに伴い、air embolism の影響も消退し、右心房切開時と同様に大腿動脈圧、心拍数、心電図、血液ガス諸量も実験前値に回復し、術後における脳障害あるいは刺激伝導障害なども観察されなかった。

以上のごとく著者の低体温麻醉法および酸素加血液の冠灌流法の併用によって、体温 21°C~22°C レベルにおいて 35 分間の右心房ならびに左心房開心術が可能であることが判明した。

さらに著者はつづく第4章において左右心房開心術以上に心臓外科領域で行われる右心室の開心術に関する実験を計画し、イスにおいて長時間の右心室開心術が可能であるか否かを検討した。とくに右心室切開は術中における空気塞栓、刺激伝導障害あるいは低心拍出量症候群の発現などの多くの問題を含んでいることから、冷却・復温過程における生体反応の検討と同時に、開心操作方法による生体反応の相違に関しても検討を行った。すなわち心停止後、実験犬 10 例は三尖弁口から心尖部に向う右心室横切開を、他の 10 例は肺動脈弁口から心尖部に向う縦切開を実施した。切開後、開心状態のまま約 36.5 分間室温中に放置し、つづいて心腔内の空気を排除し、開心創を縫合して著者の冠灌流法により心蘇生をはかった。心拍動再開後、血行遮断を解除して閉胸し、約 44°C の温水槽内に全身を浸漬して、食道温が 36°C に回復するまで加温した。以上の経過中における生体反応としては、心蘇生直後の心電図所見において右心室横切開群と比較して縦切開群に期外収縮の発生頻度が多くみられたが、その後の加温による体温の回復とともに両群とも期外収縮は消失し、以後安定した洞調律に復帰するのが観察された。したがって心電図所見からは両方法ともに安全に実施できるものと考えられたが、技術的な面からすれば縦切開法の方が広範囲な心臓内の術野が得られ、かつ心筋の縫合に際して縫合部の支持力がつよく、縫合後にみられる針穴からの出血も極めて少ないという利点を有していたことから、臨床においては縦切開法の利用価値が高いものと考えられた。その他、大腿動

脈圧、中心静脈圧ならびに血液ガス諸量の変化に関しては、両群間に著明な差異は認められず、復温された時点では実験前値に回復した。両群ともに術後長期間観察したが、最長3ヶ月間の観察においても右心室開心術および血行遮断による影響は観察されず、体温21°Cレベルの低体温下において、約40分間の右心室切開術が安全に実施できることが確認された。

以上、第1章から第4章における実験成績から、著者はこれまでのイヌにおける低体温麻酔法を根本的に考え直し、とくに、これまでのイヌにおける低体温麻酔法の欠点が、ヒトにおける理論をそのまま extension し、しかもイヌの生理学および形態学的特性の検討が不十分であり、かつ動物の管理に対する考慮が不足したところであると指摘し、冷却による生体の影響を徹底的に check した。その結果、従来より指摘されていた体温25°C以下における危険性を、著者の考案した各種の補正手段を講ずることによって解決し、21°Cレベルで1時間の低体温状態においても、復温によって完全な回復を得ることができることを証明した。さらに、これらの成績を基本として、約40分間前後の完全血行遮断および心停止を起させたのち血行遮断を解除して心蘇生を試みた結果、従来より行われている用手心マッサージによる心蘇生法が、心筋に対して極めて大きな機械的損傷を与えているものと判断し、心筋を保護して十分な酸素加血液を循環させるために、新たに酸素加血液冠灌流法を考案した。そして、この方法を使用してこれまでと同様な実験を実施した結果、全例に完全な心拍動の再開を認め、用手手法心マッサージの欠点を完全に取り除くことに成功した。そこで著者は、独自の補正手段を講じた低体温麻酔法に酸素加血液冠灌流法を併用して、ヒトの心臓外科領域で行われている左右心房ならびに右心室開心術を実施し、40分間の完全血行遮断、および心停止、さらにその間における約35分間の開心術にもかかわらず、心蘇生によって完全な心拍動の再開を得ることに成功し、各種開心術が安全に実施できるイヌの低体温麻酔法を確立した。

著者の低体温麻酔法は今後における獣医心臓外科領域における開心術の可能性を飛躍的に向上させるものと考えられ、獣医学博士の称号を授与するに誠にふさわしいものと認める。