



Title	小児心臓手術における組織酸素飽和度変化に関する生理学的指標の検討
Author(s)	山本, 真崇
Description	配架番号 : 2633
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14509号
Issue Date	2021-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14509
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96786
Type	doctoral thesis
File Information	Masataka_Yamamoto.pdf



学 位 論 文

小児心臓手術における組織酸素飽和度変化に
関与する生理学的指標の検討

(The relationships of tissue oxygen saturation with
physiological parameters in pediatric cardiac surgery)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

山 本 真 崇

学 位 論 文

小児心臓手術における組織酸素飽和度変化に
関与する生理学的指標の検討

(The relationships of tissue oxygen saturation with
physiological parameters in pediatric cardiac surgery)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

山 本 真 崇

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	2
略語表	5
緒言	6
第1章 小児心臓手術における脳および体幹部酸素飽和度変化と それらに影響を与える生理学的指標の検討	
緒言	8
方法	8
結果	10
考察	17
結論	20
第2章 小児心臓手術における脳酸素飽和度変化とそれらに影響を 与える生理学的指標の検討一年齢による検討	
緒言	21
方法	22
結果	23
考察	29
結論	31
結論	32
謝辞	34
利益相反	35
引用文献	36

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Yamamoto, M., Mori, T., Toki, T., Itosu, Y., Kubo, Y., Yokota, I., Morimoto, Y.
The Relationships of Cerebral and Somatic Oxygen Saturation with Physiological Parameters in Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Analysis Using the Random-Effects Model. *Pediatr Cardiol*, DOI 10.1007/s00246-020-02492-y
2. Yagi, Y., Yamamoto, M., Saito, H., Mori, T., Morimoto, Y., Oyasu, T., Tachibana, T., Ito, Y.
Changes of Cerebral Oxygenation in Sequential Glenn and Fontan Procedures in the Same Children.
Pediatr Cardiol, 38(6), 1215-1219 (2017)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Yamamoto, M., Mori, T., Morimoto, Y.
Evaluation of cerebral circulation in children with congenital heart disease—comparison of those with and without systemic oxygenated disturbance
ESICM LIVES 2018, 2018.10.23, Paris.
2. 山本真崇, 森敏洋, 森本裕二.
先天性心疾患を有する児の脳循環—酸素化障害の有無での検討
日本心臓血管麻酔学会第 23 回学術大会, 2018 年 9 月 14 日, 東京.
3. 山本真崇, 森敏洋, 森本裕二.
小児心臓手術における脳酸素飽和度変化と関連する生理学的指標の検討
第 66 回日本麻酔科学会学術集会, 2019 年 5 月 31 日, 神戸.

要旨

【背景と目的】

心臓手術後の主要臓器合併症は現在でも大きな問題となっている。合併症の発生は入院期間の延長、死亡率の増加、機能的予後の悪化など大きな影響を及ぼすため、その機序やリスク因子を解明し、発生をできる限り予防できるような麻酔管理が望まれている。

心臓手術はもともとの患者要因や術中の人工心肺の使用などから呼吸循環動態の大きな変動をとまうことが多い。その結果として組織への酸素供給が不十分となりうる。さまざまな要因によって生じた組織酸素不足が、心臓手術後の臓器障害の一因として考えられている。

そのような背景から近年、近赤外分光法を用いた組織酸素飽和度測定が心臓手術中に広く行われるようになってきた。小児においてもその測定値の信頼性は決して低くないと報告されており、小児心臓手術中の脳神経モニタリングとして期待されている。周術期の脳酸素飽和度低下と神経学的予後との関連を認める報告もあるが、否定的な報告もあり、術中モニターとしての有用性には議論の余地がある。術後の急性腎障害の予測因子として周術期体幹部酸素飽和度との関連を見出そうとする検討もなされているが、こちらも見解は一致していない。

組織酸素飽和度測定について議論がわかれる理由として、実際の手術中にどのような生理学的因子が測定値に影響を与えているか明確にされていないことが挙げられる。心臓手術後の臓器合併症を予防するためには、組織酸素飽和度変化に影響を与える因子を明らかにし、それらをいかにコントロールできるかが重要である。そこでわれわれは心臓手術を受ける小児で、手術時間全体を通して脳および体幹部酸素飽和度を測定し、同時に計測した生理学的指標がいかにそれらに影響を与えているのかを検討した。

脳酸素飽和度を規定する因子の一つに脳血流がある。脳血流には自動調節能が備わっていることが知られているが、小児では年齢によっては不十分であるとも報告されている。年齢による脳血流自動調節能の差が脳酸素飽和度に影響を与える可能性を検討するため、年齢を分けての検討を追加した。

【対象と方法】

第1章：人工心肺を用いる心臓手術を受ける体重10kg未満の小児を対象とした。脳および体幹部酸素飽和度はINVOS 5100Cで測定し

た。麻酔導入後より脳および体幹部酸素飽和度に加え、平均動脈圧 mBP、中心静脈圧 CVP、直腸温 Treotal を測定した。これらの測定値は 1 分間隔で記録された。動脈血液ガス分析を適宜行い動脈血酸素飽和度 SaO₂、二酸化炭素分圧 PaCO₂、pH、ヘマトクリット Hct を測定した。脳および体幹部酸素飽和度を独立変数、mBP、CVP、Treotal、SaO₂、PaCO₂、pH、Hct を従属変数として混合効果モデルによる分析を行った。さらに患者を単心室群と二心室群に分け、同様に解析した。

第 2 章：年齢による自動調節能の影響を検討するため、対象患者を心臓手術が予定されている 15 歳以下の小児へと広げた。麻酔導入後より脳酸素飽和度および mBP、CVP、鼻咽頭温 Tnp、SaO₂、PaCO₂、pH、Hct を第 1 章と同様に測定した。脳酸素飽和度を独立変数、mBP、CVP、Tnp、SaO₂、PaCO₂、pH、Hct を従属変数として混合効果モデルによる解析を行った。さらに患者を 0 歳および 1 歳以上の 2 群に分け、それぞれについて同様に解析した。

【結果】

第 1 章：41 人が対象となった。体重 2.2-2.9kg、日齢 0-880 だった。13 人が単心室疾患だった。全手術時間を通して脳酸素飽和度は mBP に強い相関を認めた。単心室群、二心室群ともに同様の結果だった。体幹部酸素飽和度については mBP の相関は弱かった。体幹部酸素飽和度は人工心肺前、人工心肺中にさまざまな生理学的指標と相関を認めた。

第 2 章：49 人が対象となった。体重 2.5-22.5kg、年齢 0-7 歳だった。0 歳が 28 人、1 歳以上が 21 人だった。人工心肺中の脳酸素飽和度はいずれの群でも主に mBP と相関を認めた。0 歳では人工心肺前の脳酸素飽和度は主に mBP と相関を認めたが、1 歳以上では SaO₂ に次ぐ結果となった。

【考察】

第 1 章：10kg 未満の小児では全手術時間で主に mBP が脳酸素飽和度に影響を与えていたが、体幹部酸素飽和度においてはその影響は小さかった。脳酸素飽和度が mBP に強く相関していることから、脳血流は動脈圧変化に依存している可能性が示唆される。本研究の対象となった 10kg 未満の小児では脳血流自動調節能が不十分である可能性が示唆される。体幹部酸素飽和度についてはさまざまな因子が関与しており、強い影響を与えている因子は明確ではなかった。心臓手術中

でも腎血流の自動調節能は機能しているか、他の因子の影響が mBP の影響を上回っているのかもしれない。

第 2 章：人工心肺中は年齢にかかわらず脳酸素飽和度と mBP に相関を認めた。人工心肺前は同様に mBP に影響を受けているが、1 歳以上ではその傾向は弱まっていた。人工心肺中の脳血流自動調節能は十分に機能していない可能性が考えられる。0 歳では人工心肺前にも同様に自動調節能の不十分さを示唆する結果となっており、もともとの未熟性をみているのかもしれない。しかし 1 歳以上になるとその傾向は弱まり、自動調節能が機能しつつあることを示唆しているものと考えられる。

【結論】

10kg 未満の小児においては全手術時間で mBP が主に脳酸素飽和度に影響を与えていた。一方体幹部酸素飽和度については mBP の影響は小さかった。脳酸素飽和度と mBP の関連は単心室群、二心室群いずれも同様であった。体幹部酸素飽和度は人工心肺前および人工心肺中はさまざまな因子と相関を認め、いずれが強く影響を与えているか明確ではなかった。脳および体幹部酸素飽和度にそれぞれ影響する因子は異なる可能性がある。

対象年齢を広げた検討でも脳酸素飽和度は人工心肺中 mBP の影響を強く受けていた。0 歳では人工心肺前は主に mBP の影響を受けているが、1 歳以上ではその傾向は弱まっていた。小児心臓手術中の脳血流自動調節能は年齢によって異なる可能性がある。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

CaO₂: oxygen content of arterial blood, 動脈血酸素含有量

CBF: cerebral blood flow, 脳血流

CI: confidence interval, 信頼区間

CMRO₂: cerebral metabolic rate for oxygen, 脳酸素代謝率

CvO₂: oxygen content of venous blood, 静脈血酸素含有量

CVP: central venous pressure, 中心静脈圧

Hct: hematocrit, ヘマトクリット

mBP: mean arterial blood pressure, 平均動脈圧

PaCO₂: partial pressure of arterial carbon dioxide, 動脈血二酸化炭素分圧

PaO₂: partial pressure of arterial oxygen, 動脈血酸素分圧

SaO₂: arterial oxygen saturation, 動脈血酸素飽和度

ScO₂: cerebral oxygen saturation, 脳酸素飽和度

Trectal: rectal temperature, 直腸温

Tnp: nasopharyngeal temperature, 鼻咽頭温

緒言

心臓手術後の主要臓器合併症は現在でも大きな問題となっている。合併症の程度はさまざまであるものの、いったん発症すると入院期間の延長、死亡率の増加、機能的予後の悪化など大きな影響を及ぼす。合併症が生じる機序、リスク因子などを解明し、その発生をできる限り予防できるような麻酔管理が望まれている。

心臓手術は他臓器の手術と比較して、もともとの患者要因や術中の人工心肺の使用といった特殊な状況から呼吸循環動態の大きな変動をきたすことが多い。その結果として組織への酸素供給が不十分となりうる。さまざまな要因によって生じた組織酸素不足が、心臓手術後の臓器障害の一因として考えられている。

そのような背景から近年、近赤外分光法を用いた組織酸素飽和度測定が心臓手術中に広く行われるようになってきた。組織内へ透過した近赤外光の酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンに対する吸光度の差を利用して、組織の酸素飽和度を測定する手法である。臨床においては、特定の部位にプローブを貼付し近赤外光を照射することによってその直下の組織酸素飽和度を測定するが、非侵襲的かつ連続的に測定結果を得られるという点に特長がある。

小児心臓手術後においてもいまだに神経学的合併症は大きな問題となっている。そのため近年、小児患者でも術中脳酸素飽和度測定は広く行われるようになり、一般的なモニターの一つとなりつつある。小児においてもその測定値の信頼性は決して低くないと報告されており (Rais-Bahrami et al., 2006)、心臓手術中の脳神経モニタリングとして期待されている。周術期の脳酸素飽和度と神経学的予後との関連を検討した報告は複数あり、周術期酸素飽和度低下と神経学的合併症の発生との関連を認めるという報告もある (Ghanayem and Hoffman, 2016; Zaleski et al., 2020)。一方否定的な報告もあり (Andropoulos et al., 2013; Zulueta et al., 2013)、術中モニターとしての有用性という点においては、その結果の解釈には依然として議論の余地がある。

術後の急性腎障害も大きな合併症の一つとして問題となっている。体幹部の酸素飽和度が 10kg 未満の小児において腎静脈および下大静脈の酸素飽和度と相関すると報告されており (Zaleski et al., 2020)、周術期体幹部酸素飽和度と術後急性腎障害との関連を見出そうとさまざまな検討が行われてきた。術後腎合併症発生の予測に有用であるという

報告もあるが(Adams et al., 2019; Ruf et al., 2015)、一方両者に明確な関連を認めなかったという報告も散見される(Joffe et al., 2018; Kim et al., 2014)。

組織酸素飽和度測定が術後合併症発生の予測に有用なモニターであるかという点で議論が分かれることについては、実際の手術中にどのような生理学的因子が組織酸素飽和度変化に影響を与えているのか明確になっていないことがその理由の一つとして考えられる。周術期の組織酸素不足を一因とする心臓手術後の臓器障害を予防するためには、組織酸素飽和度変化に影響を与える因子を明らかにし、それらをいかにコントロールできるかが重要であると考ええる。そこでわれわれは本研究において、小児心臓手術を受ける患者の手術中の組織酸素飽和度を測定し、同時に計測した生理学的指標がどのように影響を与えているかを検討することとした。

第 1 章

小児心臓手術における脳および体幹部酸素飽和度変化とそれらに影響を与える生理学的指標の検討

緒言

近赤外分光法を用いた組織酸素飽和度測定は心臓手術中の重要なモニターとして広く行われるようになってきている。心臓手術はいまだに術後主要臓器合併症の発生が問題となっており、その予測因子としての組織酸素飽和度の有用性が期待されている。

脳酸素飽和度測定については、その有用性が成人症例で示されているものの、小児での評価は一定していない。また体幹部の組織酸素飽和度測定については、10kg 未満の小児において側腹部で測定した組織酸素飽和度は腎静脈および下大静脈の酸素飽和度と相関すると報告された。腹部臓器、特に腎の循環を反映するものと期待され、周術期の体幹部酸素飽和度測定が心臓手術後の急性腎障害発生を予測に有用であるという報告がある一方、両者に明確な関連は認められないという報告もある。小児においては組織酸素飽和度のモニターとしての有効性に一定の見解がないのが現状である。

評価が分かれる原因の一つとして、組織酸素飽和度に影響を与える生理学的因子が十分に明確になっていないことが考えられる。手術中の脳および体幹部酸素飽和度と生理学的指標との関連を検討した報告はあるものの(White et al., 2009)、体外循環時のみの検討にとどまっている。

そこでわれわれは 10kg 未満の心臓手術を受ける小児を対象として、手術全体を通して脳および体幹部酸素飽和度を測定し、同時に測定した生理学的指標がそれらにどのような影響を与えているかを検討した。

方法

本研究は北海道大学病院倫理委員会の承認を得て行われた (015-0283)。全ての被験者の保護者より書面による研究参加への同意を取得した。

2016 年 1 月から 2017 年 12 月の間に人工心肺を用いる心臓手術が行われる体重 10kg 未満の小児を対象とした。すでに臓器合併症（脳障害または腎障害）を有する児は除外した。麻酔および周術期管理は当施設で通常行われているものに準じた。フェンタニル ($15\text{--}25\ \mu\text{g/kg}$)、レミフェンタニル ($0.1\text{--}0.5\ \mu\text{g/kg/min}$)、ミダゾラム ($0.2\text{--}0.5\text{mg/kg}$)、セボフルラン (1-2%) および筋弛緩薬としてロクロニウムを投与した。一般的なモニターに加え、観血的動脈圧測定ならびに血液ガス分析のために大腿動脈カテーテルを挿入し、中心静脈圧測定のため内頸静脈カテーテルを挿入した。体外循環はローラーポンプおよび膜型人工肺 (Oxia, JMS, Tokyo, Japan) を用い、流量は 150ml/min/kg とした。低体温体外循環時は α -stat 法で管理した。

脳および体幹部酸素飽和度は INVOS 5100C (Somanetics, Troy, MI, USA) で測定した。麻酔導入後にソマセンサー (Somanetics, Troy, MI, USA) を前額部右寄りに 1 枚貼付した。体重が 5-10kg の場合には小児用センサーを、5kg 未満の場合には新生児用センサーを使用した。さらに、腋窩中線の第 12 肋骨尾側にもう 1 枚センサーを貼付した。測定データは手術を通じて 1 分毎に記録された。平均動脈圧 (mean blood pressure; mBP)、中心静脈圧 (central venous pressure; CVP)、直腸温 (rectal temperature; Trectal) も同時に 1 分毎に記録した。動脈血液ガスは間欠的に 37°C で分析を行い、動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation; SaO_2)、二酸化炭素分圧 (partial pressure of arterial carbon dioxide; PaCO_2)、pH、ヘマトクリット (hematocrit; Hct) を測定した。これら血液ガス分析の測定値は 1 分間隔で近傍補間を行った。

統計解析には JMP 14 (SAS, Cary, NC, USA) を用いた。脳および体幹部酸素飽和度をそれぞれ独立変数として混合効果モデルによる分析を行った。それぞれの分析において 7 つの生理学的指標 (mBP、CVP、Trectal、 SaO_2 、pH、Hct、 PaCO_2) を従属変数とした。解析は人工心肺前 (手術開始から人工心肺開始前)、人工心肺中、人工心肺後 (人工心肺終了後から手術終了時) に分けて行った。それぞれの変数ごとの回帰直線の傾き、信頼区間、p 値を算出した。p 値は非常に小さいため $-\log_{10}(\text{p 値})$ の形で表記した。

さらに患者を単心室群と二心室群に分け、同様の解析を行った。

表 1 患者背景

データ表記は中央値（四分位範囲）

性別	
男	14
女	27
日齢	118 (80-341)
体重 (kg)	4.7 (4.0-8.0)
手術時間 (分)	200 (159-240)
人工心肺時間 (分)	108 (87-149)
疾患	
心室中隔欠損症	8
ファロー四徴症	5
肺動脈閉鎖症	4
左心低形成症候群	4
心房中隔欠損症＋心室中隔欠損症	4
単心室症	4
房室中隔欠損症	3
完全大血管転位症	2
総肺静脈還流異常症	2
三尖弁閉鎖症	1
その他	4

結果

41 人の小児が本研究の対象となった。患者の属性データを表 1 に示した。体重は 2.2-9.9kg、日齢 0-880 であった。13 人が単心室疾患（肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖症）だった。人工心肺前、人工心肺中、人工心肺後の生理学的データを表 2 に示した。人工心肺前の脳および体幹部酸素飽和度平均値はほぼ同等であったが、人工心肺後には脳酸素飽和度に比較して体幹部酸素飽和度が高くなる傾向にあった。

表 2 人工心肺前、中、後の生理学的指標
データ表記は平均値±標準偏差

	人工心肺前	人工心肺中	人工心肺後
脳酸素飽和度 (%)			
全患者	63.7 ± 12.2	67.3 ± 13.3	67.2 ± 17.6
単心室	56.5 ± 10.1	63.0 ± 13.4	57.1 ± 14.9
二心室	67.9 ± 11.4	69.3 ± 12.7	73.1 ± 16.3
体幹部酸素飽和度 (%)			
全患者	63.6 ± 15.5	70.2 ± 17.1	75.3 ± 18.1
単心室	56.0 ± 17.9	61.4 ± 16.7	66.4 ± 17.1
二心室	67.9 ± 12.0	74.5 ± 15.5	80.5 ± 16.7
mBP (mmHg)			
全患者	45.8 ± 10.0	40.3 ± 11.8	52.1 ± 10.8
単心室	47.1 ± 9.8	45.0 ± 12.4	53.8 ± 10.6
二心室	45.0 ± 10.0	37.9 ± 10.8	51.2 ± 10.7
CVP (mmHg)			
全患者	8.4 ± 3.4	6.1 ± 5.2	13.7 ± 7.1
単心室	10.2 ± 3.9	7.8 ± 6.0	18.9 ± 8.3
二心室	7.4 ± 2.5	5.3 ± 4.6	10.6 ± 3.8
Trectal (°C)			
全患者	36.8 ± 0.8	35.3 ± 1.6	36.2 ± 0.7
単心室	36.7 ± 0.6	35.2 ± 1.4	35.8 ± 0.6
二心室	36.9 ± 0.8	35.4 ± 1.7	36.4 ± 0.6
SaO ₂ (%)			
全患者	90.0 ± 7.4	98.2 ± 4.9	94.7 ± 9.4
単心室	85.2 ± 5.4	97.1 ± 6.4	86.5 ± 11.5
二心室	92.8 ± 7.0	98.8 ± 3.8	99.5 ± 1.4
pH			
全患者	7.34 ± 0.06	7.29 ± 0.07	7.30 ± 0.06
単心室	7.36 ± 0.04	7.29 ± 0.07	7.30 ± 0.06
二心室	7.33 ± 0.06	7.28 ± 0.07	7.30 ± 0.06
PaCO ₂ (mmHg)			
全患者	42 ± 6	45 ± 7	43 ± 7
単心室	41 ± 4	47 ± 8	46 ± 7
二心室	43 ± 7	45 ± 7	42 ± 7
Hct (%)			
全患者	36.6 ± 5.9	34.7 ± 6.2	39.7 ± 5.5
単心室	37.0 ± 5.5	36.6 ± 5.2	41.4 ± 3.9
二心室	36.3 ± 6.2	33.8 ± 6.4	38.7 ± 6.0

表 3 脳酸素飽和度と生理学的指標（全患者）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(\text{p 値})$
人工心肺前		
mBP (mmHg)	0.38 (0.34, 0.42)	67.8
Trectal (°C)	-4.71 (-5.79, -3.63)	16.5
CVP (mmHg)	-0.46 (-0.60, -0.32)	9.9
SaO ₂ (%)	0.45 (0.28, 0.61)	6.7
Hct (%)	0.31 (-0.13, 0.75)	0.8
pH	-7.95 (-53.6, 37.7)	0.1
PaCO ₂ (mmHg)	-0.02 (-0.43, 0.39)	0.0
人工心肺中		
mBP (mmHg)	0.37 (0.34, 0.39)	151.2
PaCO ₂ (mmHg)	0.43 (0.35, 0.50)	29.0
Trectal (°C)	-1.19 (-1.41, -0.97)	25.9
Hct (%)	0.23 (0.18, 0.29)	15.8
pH	25.2 (16.0, 34.5)	7.0
SaO ₂ (%)	0.14 (0.09, 0.19)	6.9
CVP (mmHg)	0.10 (0.05, 0.16)	3.4
人工心肺後		
mBP (mmHg)	0.14 (0.11, 0.17)	21.7
Trectal (°C)	-3.12 (-3.81, -2.43)	17.8
pH	-22.7 (-32.1, -13.4)	5.7
PaCO ₂ (mmHg)	-0.15 (-0.22, -0.07)	4.1
CVP (mmHg)	0.08 (0.01, 0.15)	1.4
SaO ₂ (%)	0.04 (0.00, 0.08)	1.2
Hct (%)	0.00 (-0.09, 0.09)	0.0

脳酸素飽和度と生理学的指標

脳酸素飽和度についての解析結果を表（表 3：全患者、表 4：単心室群、表 5：二心室群）に示した。人工心肺前の群では 1325 時点、人工心肺中は 5141 時点、人工心肺後は 2087 時点のデータが解析対象となった。

表 4 脳酸素飽和度と生理学的指標（単心室群）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(\text{p 値})$
人工心肺前		
mBP (mmHg)	0.30 (0.25, 0.36)	23.3
Trectal (°C)	-7.26 (-9.22, -5.30)	11.8
CVP (mmHg)	-0.44 (-0.60, -0.29)	7.9
SaO ₂ (%)	0.37 (0.14, 0.60)	2.8
pH	21.1 (-56.2, 98.3)	0.2
PaCO ₂ (mmHg)	0.07 (-0.64, 0.78)	0.1
Hct (%)	-0.04 (-0.97, 0.90)	0.0
人工心肺中		
mBP (mmHg)	0.22 (0.17, 0.26)	19.7
PaCO ₂ (mmHg)	0.48 (0.35, 0.62)	11.8
Hct (%)	0.28 (0.16, 0.39)	5.6
SaO ₂ (%)	0.12 (0.05, 0.20)	2.8
pH	24.7 (6.3, 43.2)	2.1
CVP (mmHg)	0.03 (-0.05, 0.12)	0.4
Trectal (°C)	-0.07 (-0.54, 0.39)	0.1
人工心肺後		
mBP (mmHg)	0.16 (0.11, 0.20)	11.7
Trectal (°C)	-2.78 (-3.71, -1.85)	8.2
PaCO ₂ (mmHg)	-0.30 (-0.41, -0.19)	6.9
pH	-21.9 (-34.7, -9.1)	3.1
SaO ₂ (%)	0.04 (-0.01, 0.08)	1.1
CVP (mmHg)	-0.03 (-0.10, 0.04)	0.4
Hct (%)	-0.01 (-0.14, 0.12)	0.0

全手術時間を通して、脳酸素飽和度は単心室群、二心室群いずれも mBP に強い相関がみられた。mBP に比較して関連は弱いものの、人工心肺前および人工心肺後において Trectal に負の相関を認めた。両群で人工心肺中において PaCO₂ に軽度相関関係がみられた。

表 5 脳酸素飽和度と生理学的指標（二心室群）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(\text{p 値})$
人工心肺前		
mBP (mmHg)	0.43 (0.38, 0.49)	44.8
Trectal (°C)	-3.56 (-4.93, -2.18)	6.3
SaO ₂ (%)	0.53 (0.26, 0.79)	4.0
CVP (mmHg)	-0.53 (-0.81, -0.26)	3.8
Hct (%)	0.58 (0.08, 1.08)	1.6
pH	-25.8 (-82.5, 30.8)	0.4
PaCO ₂ (mmHg)	-0.04 (-0.54, 0.45)	0.1
人工心肺中		
mBP (mmHg)	0.45 (0.42, 0.48)	139.5
Trectal (°C)	-1.44 (-1.69, -1.20)	29.9
PaCO ₂ (mmHg)	0.37 (0.28, 0.46)	14.4
Hct (%)	0.21 (0.15, 0.28)	10.8
SaO ₂ (%)	0.23 (0.15, 0.31)	8.0
pH	26.7 (15.9, 37.5)	5.9
CVP (mmHg)	0.14 (0.06, 0.23)	3.3
人工心肺後		
CVP (mmHg)	0.66 (0.49, 0.84)	12.6
mBP (mmHg)	0.13 (0.09, 0.17)	11.4
Trectal (°C)	-3.23 (-4.20, -2.25)	9.9
pH	-19.5 (-32.2, -6.7)	2.6
SaO ₂ (%)	0.63 (0.19, 1.06)	2.3
Hct (%)	0.16 (0.03, 0.30)	1.8
PaCO ₂ (mmHg)	0.01 (-0.09, 0.11)	0.1

表 6 体幹部酸素飽和度と生理学的指標（全患者）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(p \text{ 値})$
人工心肺前		
CVP (mmHg)	-0.31 (-0.39, -0.22)	11.6
Trectal (°C)	2.01 (1.33, 2.69)	8.0
mBP (mmHg)	-0.06 (-0.08, -0.03)	5.3
pH	22.3 (-14.8, 59.4)	0.6
SaO ₂ (%)	0.05 (-0.06, 0.15)	0.4
PaCO ₂ (mmHg)	0.13 (-0.22, 0.47)	0.3
Hct (%)	0.03 (-0.40, 0.47)	0.1
人工心肺中		
SaO ₂ (%)	0.31 (0.27, 0.36)	39.9
Hct (%)	0.32 (0.28, 0.37)	38.9
PaCO ₂ (mmHg)	-0.37 (-0.43, -0.31)	28.3
pH	-34.6 (-42.7, -26.5)	16.0
Trectal (°C)	-0.75 (-0.94, -0.56)	14.1
CVP (mmHg)	0.15 (0.10, 0.20)	8.6
mBP (mmHg)	-0.05 (-0.07, -0.02)	3.9
人工心肺後		
SaO ₂ (%)	0.14 (0.11, 0.16)	25.5
mBP (mmHg)	0.05 (0.03, 0.07)	8.1
Trectal (°C)	-1.14 (-1.54, -0.73)	7.5
Hct (%)	0.10 (0.05, 0.16)	3.8
pH	6.18 (0.71, 11.6)	1.6
PaCO ₂ (mmHg)	-0.03 (-0.08, 0.01)	0.9
CVP (mmHg)	-0.03 (-0.07, 0.01)	0.7

体幹部酸素飽和度と生理学的指標

体幹部酸素飽和度についての解析結果を表（表 6：全患者、表 7：単心室群、表 8：二心室群）に示した。解析対象となったデータ数は脳酸素飽和度の解析と等しい。

脳酸素飽和度と異なり、体幹部酸素飽和度に対する mBP の関連は強くなかった。特に、単心室群では全手術時間を通じて低い値を示した。

表 7 体幹部酸素飽和度と生理学的指標（単心室群）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(p \text{ 値})$
人工心肺前		
Trectal (°C)	4.62 (3.17, 6.07)	9.1
CVP (mmHg)	-0.31 (-0.42, -0.20)	7.4
Hct (%)	1.16 (0.18, 2.13)	1.7
pH	-54.8 (-117.7, 8.1)	1.1
PaCO ₂ (mmHg)	-0.47 (-1.07, 0.13)	0.9
mBP (mmHg)	0.01 (-0.03, 0.05)	0.2
SaO ₂ (%)	-0.01 (-0.19, 0.17)	0.0
人工心肺中		
PaCO ₂ (mmHg)	-0.74 (-0.86, -0.63)	36.1
pH	-79.0 (-94.6, -63.4)	22.0
Trectal (°C)	-1.91 (-2.31, -1.52)	20.3
SaO ₂ (%)	0.29 (0.22, 0.35)	17.6
Hct (%)	0.37 (0.27, 0.46)	12.9
mBP (mmHg)	0.05 (0.01, 0.09)	1.7
CVP (mmHg)	0.06 (-0.00, 0.13)	1.2
人工心肺後		
SaO ₂ (%)	0.12 (0.08, 0.15)	10.9
PaCO ₂ (mmHg)	-0.28 (-0.37, -0.20)	10.6
Trectal (°C)	-1.85 (-2.55, -1.15)	6.5
Hct (%)	0.19 (0.09, 0.28)	3.7
CVP (mmHg)	-0.05 (-0.10, 0.00)	1.2
mBP (mmHg)	0.02 (-0.01, 0.06)	0.9
pH	-6.3 (-15.9, 3.3)	0.7

二心室群でも人工心肺前および人工心肺中は mBP との間に負の相関を認めた。人工心肺前および人工心肺中はさまざまな生理学的指標に相関がみられ、どの指標が強く影響を与えているかは明確ではなかった。一方、特に単心室群においては人工心肺後において SaO₂ が体幹部酸素飽和度変化に関連がある傾向にあった。

表 8 体幹部酸素飽和度と生理学的指標（二心室群）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(\text{p 値})$
人工心肺前		
mBP (mmHg)	-0.10 (-0.13, -0.07)	9.3
CVP (mmHg)	-0.22 (-0.38, -0.07)	2.4
Trectal (°C)	1.11 (0.33, 1.88)	2.3
pH	66.7 (20.1, 113.3)	2.3
PaCO ₂ (mmHg)	0.34 (-0.09, 0.77)	0.9
Hct (%)	-0.38 (-0.89, 0.12)	0.9
SaO ₂ (%)	-0.03 (-0.89, 0.12)	0.2
人工心肺中		
Hct (%)	0.33 (0.27, 0.38)	30.5
CVP (mmHg)	0.34 (0.27, 0.42)	20.2
mBP (mmHg)	-0.12 (-0.15, -0.10)	16.0
SaO ₂ (%)	0.26 (0.19, 0.33)	12.5
Trectal (°C)	-0.61 (-0.82, -0.39)	7.5
PaCO ₂ (mmHg)	-0.16 (-0.24, -0.08)	3.8
pH	-14.1 (-23.6, -4.6)	2.4
人工心肺後		
mBP (mmHg)	0.06 (0.04, 0.08)	10.2
PaCO ₂ (mmHg)	0.17 (0.12, 0.22)	10.1
SaO ₂ (%)	0.67 (0.46, 0.89)	9.0
Hct (%)	0.20 (0.14, 0.27)	8.6
pH	15.3 (9.0, 21.6)	5.7
CVP (mmHg)	0.14 (0.05, 0.22)	2.7
Trectal (°C)	-0.08 (-0.57, -0.40)	0.1

考察

10kg 未満の小児においては全手術時間で主に mBP が脳酸素飽和度に影響を与えていることがわかった。一方、体幹部酸素飽和度においては mBP の与える影響は小さかった。

二心室疾患の小児 20 例について人工心肺中の脳および体幹部酸素飽和度と生理学的指標との関連を検討した報告では、脳酸素飽和度は Hct、mBP、PaCO₂ と有意に正の相関を、体温と負の相関を認めた (White et al., 2009)。これらの結果は本研究と概ね一致するものである。しかし同研究で体幹部酸素飽和度は mBP、Hct と有意に正の相関を認めたとされ、体幹部酸素飽和度と mBP の関連についてはわれわれの検討とは異なるものであった。人工心肺中の脳酸素飽和度と生理学的指標との関連を 10 例の小児で検討した報告では、脳酸素飽和度は脳還流圧と正の相関を示し、体温と負の相関を認めた (Menke and Moller, 2014)。しかし、この報告では対象患者が生後 6 日から 9 歳 (体重 3.6-27kg) にわたっていた。生理学的指標は年齢によって変化するため、その脳酸素飽和度に対する影響を一元的に解釈するのは難しいかもしれない。

組織酸素飽和度は、SaO₂、血液ヘモグロビン濃度、組織血流、組織酸素代謝によって規定される (Yagi et al., 2017)。よって組織酸素飽和度に影響を与える可能性がある指標として、SaO₂、Hct、mBP、CVP、pH、PaCO₂、Trectal を選択した。これらは過去の報告でも採用されているものである (Menke and Moller, 2014; White et al., 2009)。

脳酸素飽和度が mBP に強く相関していることから、脳血流は動脈圧変化に依存している可能性が示唆される。一方、新生児期のブタ単心室モデルを用いた検討では、脳酸素飽和度は SaO₂ と相関し、脳血流との関連は弱いとされた (Ricci et al., 2006)。しかし、本研究では単心室群であっても mBP が脳酸素飽和度へ影響を与えていた。これらのことから、新生児期の“ヒト”においては脳血流自動調節能が未熟である可能性が考えられる。近年の小児を含めた心臓手術中の脳血流自動調節能を検討したいくつかの報告では、人工心肺中および人工心肺後では自動調節能は不十分であるが、人工心肺前は正常という結論だった (Brady et al., 2010; Easley et al., 2018)。一方、4 歳以下の小児では自動調節能が未熟であるという報告もある (Hayashida et al., 2004)。つまり、本研究の対象となった 10kg 未満の小児では脳血流自動調節能がもともと不十分であるとも考えられる。

人工心肺前および人工心肺後において Trectal は脳酸素飽和度と負の相関がみられた。この点からは、脳酸素代謝が脳酸素飽和度へ影響を与えていることが示唆される。PaCO₂ と脳酸素飽和度の関連については、一般的に脳血流は PaCO₂ に影響を受けるとされているものの、PaCO₂ による脳血管の反応性は先天性心疾患を有する小児においては限定的であるという報告もある (Han et al., 2020)。しかしながら、1 歳未満の

小児においても二酸化炭素の反応性は保たれているという報告もあり (Cui et al., 2020)、本研究においても二酸化炭素反応性が人工心肺中の脳酸素飽和度へ影響を与えている可能性がある。

体幹部酸素飽和度については、脳酸素飽和度と異なり mBP の影響は強くなかった。腎血流の自動調節能についてはよく調べられているものの、小児心臓手術中に関してはまだ情報は限られている (Bojan et al., 2018)。本研究の結果は、小児心臓手術中でも腎血流自動調節能は機能している可能性を示唆するものと考ええる。もしくは他の因子の影響が mBP の影響を上回っているのかもしれない。

実際、人工心肺前および人工心肺中については、さまざまな因子が体幹部酸素飽和度変化に関与しており、強い影響を与える因子は明確ではなかった。手術中の体幹部酸素飽和度の低下は必ずしも急性腎障害の予測因子とはならないという報告もあり (Gist et al., 2016; Joffe et al., 2018)、体幹部酸素飽和度を規定する要因の複雑さがこの結果につながっているのかもしれない。

人工心肺前では体幹部酸素飽和度の平均値は脳酸素飽和度とほぼ等しかった。過去の報告では、健常小児において体幹部酸素飽和度は脳酸素飽和度より高い値を示すとされた (Zaleski et al., 2020, Bernal et al., 2010)。しかし、体血流 (Ghanayem and Hoffman, 2016) や心拍出量 (Zulueta et al., 2013) の低下によってその差は 0 もしくは負になることが報告されている。したがって、人工心肺前の体幹部酸素飽和度が脳酸素飽和度にほぼ等しい値を示したのは、先天性心疾患により循環不全が生じていた可能性が挙げられる。人工心肺後に体幹部酸素飽和度が脳酸素飽和度を上回ったのは、手術によって修復が行われた結果をみているのかもしれない。

本研究の問題点として、まずわれわれは直接組織血流測定を行っていない。血流を測定する方法にはさまざまなものがあるが、超音波ドプラ法を用いた手法が有用であるとの報告がある (Han et al., 2020; Örmeci et al., 2015)。しかしながら、手術中覆布のかかった状態で腎血流を測定するのは実際には困難である。その代わりに平均動脈圧を評価することで、動脈圧変化に対する脳酸素飽和度と体幹部酸素飽和度の応答の違いを明確にすることができた。組織酸素代謝を直接測定していない点も問題として挙げられる。しかし、脳代謝は体温の低下とともに同時に低下することは以前よりよく知られていることであり (Steen et al., 1983)、腎部分切除術中に虚血による障害を減じるため冷却を行うことは一般的である。したがって核心温 (直腸温) の評価は、

生体の代謝変化を最も反映していると考ええる。今回検討しなかった人工心肺の流量が組織酸素飽和度へ影響を与える可能性も考えられるが、過去の報告では人工心肺中の上、下大静脈の血流量と脳、体幹部酸素飽和度との関連は認められなかった(White et al., 2009)。血液ガス分析が間欠的な施行にとどまったが、本研究は観察研究であるため、臨床において血液採取は必要最低限にとどめなければならない。

結論

- ・ 10kg 未満の小児においては全手術時間で主に mBP が脳酸素飽和度に影響を与えていることがわかった。一方、体幹部酸素飽和度においては mBP の与える影響は小さかった。
- ・ 脳酸素飽和度と mBP の関連は単心室群、二心室群いずれも同様であった。
- ・ 体幹部酸素飽和度は人工心肺前および人工心肺中はさまざまな生理学的指標と相関を認め、どの因子が強く影響を与えているか明確ではなかった。
- ・ 以上から脳および体幹部酸素飽和度にそれぞれ影響する因子は異なることが示唆された。

第 2 章

小児心臓手術における脳酸素飽和度変化とそれに 影響を与える生理学的指標の検討一年齢による検討

緒言

小児心臓手術において術後脳障害は無症候性のものを含めて 4-26%と報告されている (Sakamoto, 2016)。胎児期から周術期にかけて脳への酸素供給がさまざまな要因によって不十分となることがその一因と考えられている。近赤外分光法を用いた脳酸素飽和度測定が広く行われるようになり、脳酸素飽和度低下と術後脳障害との関連も示されている (Ghanayem and Hoffman, 2016; Zaleski et al., 2020)。

脳酸素代謝 (cerebral metabolic rate for oxygen; $CMRO_2$) は次式で表される (Yagi et al., 2017)。

$$CMRO_2 = CBF \times (CaO_2 - CvO_2) \quad (1)$$

(CBF: cerebral blood flow, CaO_2 : oxygen content of arterial blood, CvO_2 : oxygen content of venous blood)

CaO_2 は次式で表される。

$$CaO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.003 \times PaO_2 \quad (2)$$

(Hb: hemoglobin concentration, PaO_2 : partial pressure of arterial oxygen)

式(2)の第 2 項は無視できるほど小さいので

$$CaO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2 \quad (3)$$

と近似される。式(1)、(3)より

$$CMRO_2 = 1.34 \times Hb \times CBF \times (SaO_2 - SvO_2) \quad (4)$$

となり、式(4)を変形すると

$$SvO_2 = SaO_2 - CMRO_2 / (1.34 \times Hb \times CBF) \quad (5)$$

と表される。脳は動脈血を 25%、静脈血を 75% 含有しているので

$$ScO_2 = 0.25 \times SaO_2 + 0.75 \times SvO_2 \quad (6)$$

となるため、理論的には脳酸素飽和度 (cerebral oxygen saturation; ScO_2) は式(5)、(6)より

$$ScO_2 = SaO_2 - 0.56 \times CMRO_2 / (Hb \times CBF) \quad (7)$$

で示される。

式(7)のうち、CBF はさまざまな因子が影響を与えていると考えられ

ている。一般的に CBF には自動調節能が備わっているが、これはある一定の血圧の範囲内では脳血管の収縮や拡張によって血流を一定に維持しようとする機構である。小児についても CBF の自動調節能は検討されており、成人と同様に小児でも自動調節能は存在していると考えられる (Brady et al., 2010; Easley et al., 2018)。しかしながら 4 歳以下の小児においては不十分であるという報告もあり (Hayashida et al., 2004)、第 1 章の検討結果もその可能性を示唆するものであった。

そこでわれわれは引き続き対象患者を 15 歳以下へ広げ、小児心臓手術を受ける患者を対象に全手術時間を通して脳酸素飽和度を測定し、同時に測定した生理学的指標との関連を検討した。第 1 章で主に検討対象となった 0 歳の群と 1 歳以上の群に分けて比較検討を行った。

方法

本研究は北海道大学病院倫理委員会の承認を得て行われた (016-0505)。全ての被験者の保護者より書面による研究参加への同意を取得した。

2017 年 8 月から 2018 年 7 月の間に当施設で人工心肺を用いる心臓手術が行われる予定の 15 歳以下の小児を対象とした。すでに脳障害を有する児は除外した。麻酔および周術期管理は当施設で通常行われているものに準じた。フェンタニル ($15\text{-}25\text{ }\mu\text{g/kg}$)、レミフェンタニル ($0.1\text{-}0.5\text{ }\mu\text{g/kg/min}$)、ミダゾラム ($0.2\text{-}0.5\text{mg/kg}$)、セボフルラン (1-2%) および筋弛緩薬としてロクロニウムを投与した。一般的なモニターに加え、観血的動脈圧測定ならびに血液ガス分析のために大腿動脈もしくは橈骨動脈にカテーテルを挿入し、中心静脈圧測定のため内頸静脈カテーテルを挿入した。体外循環はローラーポンプおよび膜型人工肺 (Oxia, JMS, Tokyo, Japan) を用い、流量は 150ml/min/kg とした。低体温体外循環時は α -stat 法で管理した。

脳酸素飽和度は INVOS 5100C (Somanetics, Troy, MI, USA) で測定した。麻酔導入後にソマセンサー (Somanetics, Troy, MI, USA) を前額部に貼付した。体重が 5kg 未満の場合には新生児用センサーを、5-40kg の場合には小児用センサーを使用した。測定データは手術を通じて 1 分毎に記録された。mBP、CVP、鼻咽頭温 (nasopharyngeal temperature; Tnp) も同時に 1 分毎に記録した。動脈血液ガスは間欠的に 37°C で分析を行い、 SaO_2 、 PaCO_2 、pH、Hct を測定した。これら血液ガス分析

表 9 患者背景

データ表記は中央値（範囲）

	0 歳	1 歳以上
性別		
男	14	15
女	14	6
体重 (kg)	4.5 (2.5-8.4)	12 (8.1-22.5)
手術時間 (分)	254 (101-369)	211 (132-511)
人工心肺時間 (分)	176 (52-243)	158 (41-329)
疾患		
ファロー四徴症	4	4
左心低形成症候群	5	3
房室中隔欠損症	5	0
完全大血管転位症	2	2
心室中隔欠損症 + 心房中隔欠損症	3	1
心房中隔欠損症	0	4
両大血管右室起始症	1	2
単心室症	1	2
純型肺動脈閉鎖症	1	1
心室中隔欠損症	2	0
その他	4	3

の測定値は 1 分間隔で近傍補間を行った。

統計解析には JMP 14 (SAS, Cary, NC, USA) を用いた。脳酸素飽和度を独立変数として混合効果モデルによる分析を行った。7 つの生理学的指標 (mBP、CVP、Tnp、SaO₂、pH、PaCO₂、Hct) を従属変数とした。解析は人工心肺前 (手術開始から人工心肺開始前)、人工心肺中、人工心肺後 (人工心肺終了後から手術終了時) に分けて行った。それぞれの変数ごとの回帰直線の傾き、信頼区間、p 値を算出した。p 値は非常に小さいため $-\log_{10}(p \text{ 値})$ の形で表記した。さらに患者を 0 歳および 1 歳以上の 2 群に分け、それぞれについて同様に解析を行った。

結果

49 人の小児が本研究の対象となった。患者の属性データを表 9 に示

した。体重は 2.5-22.5kg (中央値 6.8kg)、年齢 0-7 歳 (中央値 0 歳) であった。0 歳が 28 人、1 歳以上が 21 人だった。人工心肺前 3486 時点 (0 歳：1826 時点、1 歳以上：1660 時点)、人工心肺中 6820 時点 (0 歳：3968 時点、1 歳以上：2852 時点)、人工心肺後 3235 時点 (0 歳：1823 時点、1 歳以上：1412 時点) のデータが解析対象となった。

人工心肺前、人工心肺中、人工心肺後の生理学的データを表 10 に示した。全患者の脳酸素飽和度平均値は全手術時間を通じて概ね一定の値で推移していた。0 歳の群では脳酸素飽和度の平均値は 1 歳以上の群と比較して全手術時間を通じて低値を示す傾向にあった。

全患者での脳酸素飽和度と生理学的指標

全患者での脳酸素飽和度についての解析結果を表 11 に示した。人工心肺前、人工心肺中では脳酸素飽和度は mBP に強い相関を認めた。また、mBP より関連は弱いものの SaO₂ とも相関がみられた。一方、人工心肺後はさまざまな生理学的指標と相関が認められたがその程度は高くなく、どの指標が強く影響を与えているかは明確ではなかった。

0 歳群での脳酸素飽和度と生理学的指標

0 歳群の脳酸素飽和度についての解析結果を表 12 に示した。0 歳の群では、脳酸素飽和度は全手術時間を通じて mBP および SaO₂ に相関を認めた。人工心肺前、人工心肺中で特に mBP の影響が強かったが、人工心肺後にはその傾向は弱まった。

1 歳以上群での脳酸素飽和度と生理学的指標

1 歳以上群の脳酸素飽和度についての解析結果を表 13 に示した。1 歳以上の群では、人工心肺前は SaO₂、人工心肺中は mBP と高い相関を認めた。人工心肺後については、全患者および 0 歳群での結果と同様に各指標との関連は弱い傾向となった。

mBP と脳酸素飽和度

人工心肺前の各群の mBP とそれに対応する脳酸素飽和度の値について図 1 に示した。

表 10 人工心肺前、中、後の生理学的指標
データ表記は平均値±標準偏差

	人工心肺前	人工心肺中	人工心肺後
脳酸素飽和度 (%)			
全患者	65.9±17.2	65.3±13.8	69.6±17.7
0 歳	56.7±16.2	61.8±14.8	61.2±18.0
1 歳以上	76.0±11.7	70.2±10.5	80.5±9.7
mBP (mmHg)			
全患者	49.0±9.7	42.8±12.6	54.2±10.2
0 歳	45.3±8.6	44.9±12.6	56.2±10.7
1 歳以上	53.0±9.2	39.7±12.0	51.7±8.9
CVP (mmHg)			
全患者	8.8±3.6	5.8±6.0	12.8±5.0
0 歳	7.9±3.4	5.6±6.3	13.1±5.3
1 歳以上	9.7±3.5	6.0±5.6	12.3±4.5
Tnp (°C)			
全患者	37.4±0.9	34.2±2.6	36.4±1.1
0 歳	37.2±1.1	34.1±2.4	36.3±1.0
1 歳以上	37.5±0.8	34.2±2.9	36.6±1.1
SaO ₂ (%)			
全患者	89.4±8.0	98.7±3.3	93.5±8.4
0 歳	88.5±8.3	98.6±3.5	90.1±9.6
1 歳以上	90.5±7.5	98.7±2.9	97.8±3.0
pH			
全患者	7.35±0.04	7.31±0.06	7.31±0.05
0 歳	7.35±0.05	7.31±0.06	7.31±0.05
1 歳以上	7.35±0.04	7.29±0.06	7.30±0.05
PaCO ₂ (mmHg)			
全患者	41.3±7.4	43.9±7.3	42.5±6.4
0 歳	44.2±8.3	44.6±7.5	42.9±7.3
1 歳以上	38.1±4.2	42.8±6.9	41.9±5.0
Hct (%)			
全患者	38.5±5.8	34.8±5.6	39.8±6.0
0 歳	38.6±6.4	36.1±5.4	41.7±4.9
1 歳以上	38.4±5.2	33.0±5.3	37.4±6.5

表 11 脳酸素飽和度と生理学的指標（全患者）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(\text{p 値})$
人工心肺前		
mBP (mmHg)	0.38 (0.35, 0.40)	143.5
SaO ₂ (%)	0.48 (0.41, 0.55)	39.8
CVP (mmHg)	-0.47 (-0.56, -0.39)	27.6
pH	62.1 (42.1, 82.0)	8.9
Hct (%)	0.41 (0.09, 0.72)	1.9
PaCO ₂ (mmHg)	0.24 (0.05, 0.42)	1.9
Tnp (°C)	0.07 (-0.55, 0.69)	0.1
人工心肺中		
mBP (mmHg)	0.29 (0.27, 0.31)	169.2
SaO ₂ (%)	0.57 (0.51, 0.63)	81.0
Hct (%)	0.32 (0.26, 0.37)	30.1
PaCO ₂ (mmHg)	0.35 (0.29, 0.42)	27.4
pH	37.0 (29.5, 44.6)	20.9
CVP (mmHg)	0.17 (0.12, 0.21)	11.9
Tnp (°C)	0.09 (-0.00, 0.19)	1.2
人工心肺後		
pH	-29.8 (-38.4, -21.2)	10.8
Hct (%)	-0.18 (-0.24, -0.11)	7.1
CVP (mmHg)	0.18 (0.10, 0.27)	6.0
mBP (mmHg)	0.06 (0.04, 0.09)	5.7
SaO ₂ (%)	0.18 (0.10, 0.25)	4.9
Tnp (°C)	-0.20 (-0.53, 0.12)	0.7
PaCO ₂ (mmHg)	0.01 (-0.06, 0.08)	0.1

表 12 脳酸素飽和度と生理学的指標（0 歳群）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(\text{p 値})$
人工心肺前		
mBP (mmHg)	0.48 (0.44, 0.52)	115.2
SaO ₂ (%)	0.35 (0.26, 0.43)	14.6
CVP (mmHg)	-0.50 (-0.62, -0.37)	13.7
pH	90.8 (50.5, 131.0)	5
PaCO ₂ (mmHg)	0.56 (0.21, 0.92)	2.8
Tnp (°C)	1.41 (0.49, 2.32)	2.6
Hct (%)	0.55 (0.04, 1.06)	1.4
人工心肺中		
mBP (mmHg)	0.26 (0.24, 0.29)	103.8
SaO ₂ (%)	0.61 (0.54, 0.68)	64.2
PaCO ₂ (mmHg)	0.54 (0.47, 0.62)	44.9
pH	66.1 (56.6, 75.5)	41.2
Hct (%)	0.38 (0.30, 0.45)	21.8
Tnp (°C)	-0.26 (-0.38, -0.13)	4.1
CVP (mmHg)	-0.03 (-0.09, 0.02)	0.6
人工心肺後		
SaO ₂ (%)	0.34 (0.25, 0.43)	12.4
mBP (mmHg)	0.10 (0.07, 0.13)	8.9
Hct (%)	-0.21 (-0.29, -0.14)	7.3
pH	-26.7 (-39.4, -14.0)	4.4
Tnp (°C)	1.04 (0.51, 1.56)	4.0
CVP (mmHg)	0.14 (0.05, 0.23)	2.8
PaCO ₂ (mmHg)	-0.02 (-0.11, 0.06)	0.2

表 13 脳酸素飽和度と生理学的指標（1 歳以上群）

	回帰直線の傾き（95%CI）	$-\log_{10}(p \text{ 値})$
人工心肺前		
SaO ₂ (%)	0.92 (0.79, 1.04)	41.6
mBP (mmHg)	0.20 (0.16, 0.24)	23.6
CVP (mmHg)	-0.34 (-0.44, -0.23)	9.3
pH	47.7 (26.5, 68.8)	5.0
Tnp (°C)	-0.90 (-1.71, -0.09)	1.5
Hct (%)	-0.25 (-0.63, 0.13)	0.7
PaCO ₂ (mmHg)	-0.25 (-0.63, 0.13)	0.1
人工心肺中		
mBP (mmHg)	0.37 (0.33, 0.41)	68.4
CVP (mmHg)	0.53 (0.43, 0.62)	27.6
SaO ₂ (%)	0.49 (0.39, 0.59)	22.0
Hct (%)	0.25 (0.17, 0.34)	9.0
Tnp (°C)	0.42 (0.26, 0.59)	6.3
pH	-17.7 (-30.4, -5.1)	2.2
PaCO ₂ (mmHg)	-0.09 (-0.20, 0.01)	1.1
人工心肺後		
Tnp (°C)	-0.76 (-1.19, -0.34)	3.4
CVP (mmHg)	0.20 (0.09, 0.32)	3.4
pH	-23.0 (-35.8, -10.3)	3.4
PaCO ₂ (mmHg)	0.16 (0.03, 0.28)	1.8
SaO ₂ (%)	-0.19 (-0.40, 0.02)	1.1
Hct (%)	-0.10 (-0.21, 0.02)	1.0
mBP (mmHg)	-0.01 (-0.05, 0.04)	0.2

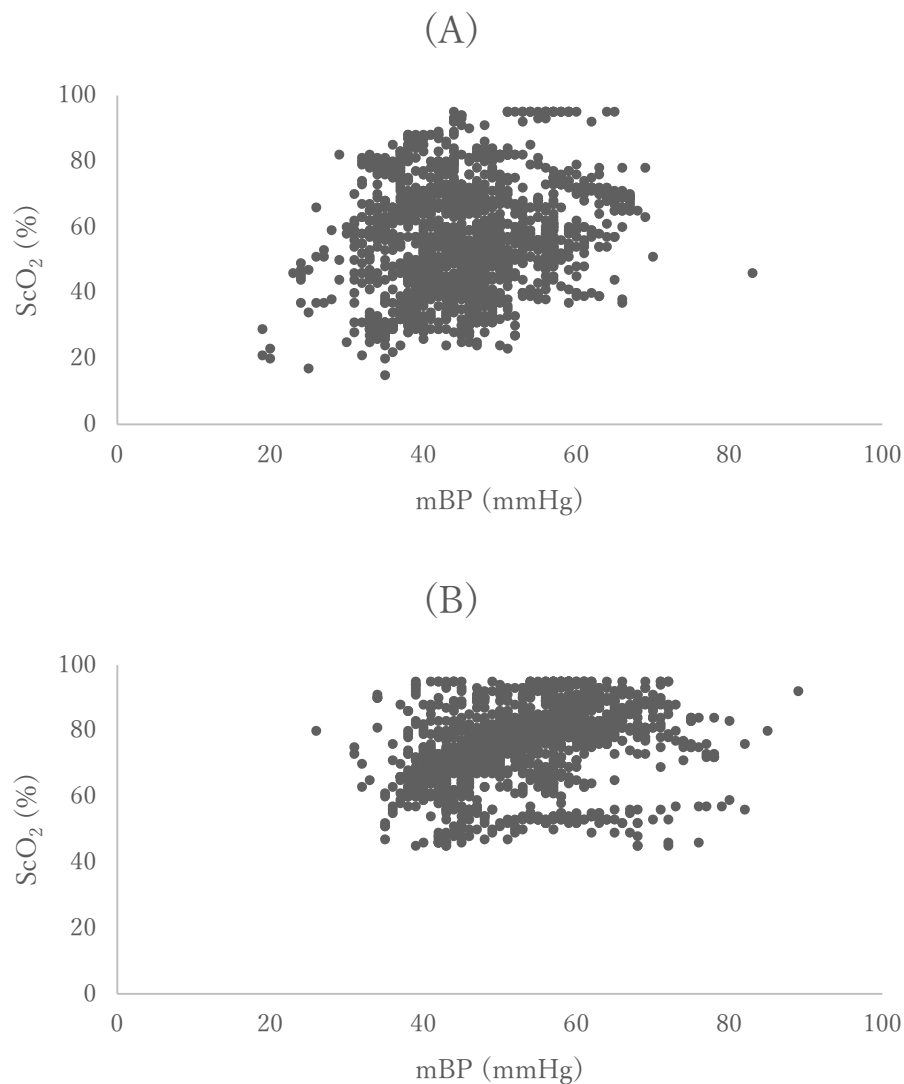


図1 mBPと脳酸素飽和度（A：0歳群人工心肺前、B：1歳以上群人工心肺前）

考察

人工心肺中の脳酸素飽和度は年齢にかかわらず主に mBP と相関を認めた。人工心肺前の脳酸素飽和度も同様に mBP に影響を受けているが、1 歳以上ではその傾向は弱まっていた。

脳酸素飽和度は前述のとおり SaO_2 、 CMRO_2 、血液ヘモグロビン濃度、CBF によって規定される (Yagi et al., 2017)。本研究の結果で、人工心肺中の脳酸素飽和度が mBP に強く相関していることは、CBF が動脈圧

変化に依存しており、その結果として mBP が脳酸素飽和度へ影響を与えている可能性を示唆するものとする。人工心肺中の脳酸素飽和度と生理学的指標との関連を 10 例の小児で検討した報告では、脳酸素飽和度は脳還流圧 (mBP-CVP) と相関を認めた (Menke and Moller, 2014)。本研究の結果もそれと同様のものであり、小児において特に人工心肺中の CBF は動脈圧変化に依存している可能性がある。通常、CBF には自動調節能が備わっていることが一般的に知られており、動脈圧の変動に対してある一定の範囲では CBF は一定に維持される。しかし小児を含めた心臓手術中の CBF 自動調節能を検討した報告によると、人工心肺中の自動調節能は不十分であったとされている (Brady et al., 2010; Easley et al., 2018)。本研究の結果からも脳酸素飽和度は mBP に追従する形となっており、小児の人工心肺中の CBF 自動調節能は十分に機能していなかったことが示唆される。

人工心肺前の脳酸素飽和度は 0 歳において mBP に強く相関していた。一方、1 歳以上では mBP と相関は認めるものの、その影響は弱くなっている。前述の CBF 自動調節能を検討した報告では、小児の人工心肺前の自動調節能は正常であったとされるが (Brady et al., 2010; Easley et al., 2018)、一方、4 歳以下の小児では自動調節能が未熟であるとの報告もある (Hayashida et al., 2004)。別の脳血管に対する二酸化炭素反応性の検討では、生後 6 か月未満の小児で 6 か月から 3 歳と比較して反応性が低かったと年齢による差を報告している (Cui et al., 2020)。本研究の結果からも、年齢とともに CBF 自動調節能が機能しつつあることを示唆していると考えられる。本研究では mBP と脳酸素飽和度との直接の関連に明確な傾向は見出せなかったものの、前述の研究 (Brady et al., 2010) では mBP と脳酸素飽和度の移動相関係数である脳酸素飽和度指標 (Cerebral Oximetry Index, COx) を利用して自動調節能を検討している。同様の検討を行うことで年齢による自動調節能の差を明確にすることができると考えられる。mBP にかわって SaO_2 の影響が強くなっている点も、CBF の自動調節が行われるようになってきたことで術中の CBF 変化が小さくなり、代わりに酸素化が脳酸素飽和度変化に大きな影響を与えるようになったと考えたと説明がつく。

人工心肺後はいずれの群でも、脳酸素飽和度はさまざまな因子と相関を認めたもののその程度は低く、いずれの因子が強く影響を与えているかは不明確であった。特に 0 歳群では第 1 章の結果とはやや異なり mBP の影響は小さいものとなっているが、依然として相関はみられた。しかし第 1 章の結果においても、mBP の影響の度合いは人工心肺

前、人工心肺中に比較して小さくなる傾向にあり、その点からは大きく矛盾するものではないと考えられる。

脳酸素飽和度の平均値は、全手術時間を通して 1 歳以上群と比較して 0 歳群において低値で推移する傾向にあった。前述の 3 歳以下での脳血管の二酸化炭素反応性を検討した報告でも同様に、年齢とともに脳酸素飽和度が上昇していくことを示している (Cui et al., 2020)。脳の成長とともに CBF は増加していくとされており (Vutskits, 2014)、0 歳群での脳酸素飽和度の低さは脳循環の未熟性をみている可能性がある。

本研究の問題として、第 1 章と同様われわれは直接脳血流や脳代謝を測定していない。また 0 歳群および 1 歳以上群に分けたものの、それぞれの群にはさまざまな疾患が混在している。例えば第 1 章のように単心室、二心室と分けていないため、その循環動態の違いが結果にばらつきを与えている可能性も考えられる。過去の報告では脳血流自動調節能の未熟性は 4 歳以下に認められるとされるが、本研究では 0 歳および 1 歳以上で検討を行った。4 歳以上の対象患者が限られたことに加え、近年脳血流自動調節能の未熟性については 0 歳を中心に検討されていることから、本研究の年齢分類は妥当であると考えられる。本研究では暦年齢を採用した。対象に低出生体重児が含まれている中で、年齢による差異を論じるためには修正年齢を用いるほうが望ましいと考えられる。さらなる検討が必要である。

結論

- ・ 人工心肺中の脳酸素飽和度は年齢にかかわらず主に mBP と相関を認めた。
- ・ 0 歳では人工心肺前の脳酸素飽和度は主に mBP に影響を受けていることがわかった。一方、1 歳以上では mBP の影響は依然としてみられるものの、 SaO_2 が脳酸素飽和度に最も強い影響を与えていた。
- ・ 以上より小児心臓手術中の CBF の自動調節能は年齢によって異なる可能性が示唆された。

結論

1. 本研究全体から得られた新知見

- ・ 10kg 未満の小児においては全手術時間で主に mBP が脳酸素飽和度に影響を与えていることがわかった。一方、体幹部酸素飽和度においては mBP の与える影響は小さかった。
- ・ 脳酸素飽和度と mBP の関連は単心室群、二心室群いずれも同様であった。
- ・ 体幹部酸素飽和度は人工心肺前および人工心肺中はさまざまな生理学的指標と相関を認め、どの因子が強く影響を与えているか明確ではなかった。
- ・ 脳および体幹部酸素飽和度にそれぞれ影響する因子は異なる可能性がある。
- ・ 人工心肺中の脳酸素飽和度は年齢にかかわらず主に mBP と相関を認めた。
- ・ 0 歳では人工心肺前の脳酸素飽和度は主に mBP に影響を受けていることがわかった。一方、1 歳以上では mBP の影響は依然としてみられるものの、 SaO_2 が脳酸素飽和度に最も強い影響を与えていた。
- ・ 小児心臓手術中の脳血流自動調節能は年齢によって異なる可能性がある。

2. 新知見の意義

本研究により小児心臓手術中の脳および体幹部酸素飽和度が、全手術時間を通してどのように変化しているか、またそれぞれにどのような生理学的指標が影響を与えているかを明らかにすることができた。体外循環中だけではなく全手術時間を通して検討した点や年齢を分けて比較した点に本検討の新規性がある。

3. 今後の課題および展望

本研究で検討した生理学的指標に加えて、超音波ドプラー法で測定した組織血流や人工心肺の流量変化を指標とすることでより詳細な情

報が得られると考えられる。

組織酸素飽和度の測定には近赤外分光法が用いられているが、その中でも異なる測定方法を採用した機器が登場し臨床利用されつつある。より正確な組織酸素飽和度が測定できるとされており、本研究でのデータと比較することで異なる知見が得られる可能性がある。

心臓手術においては術後臓器障害が大きな問題となっている。組織酸素飽和度変化と術後臓器障害の発生の関連を検討することで、生理学的指標が術後合併症発生に与える影響を明らかにすることができる可能性がある。さらに影響のある生理学的指標をコントロールする介入研究を行うことで、心臓手術後の臓器障害を減少させることにつながられるかもしれない。

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、多大な助言を賜りました指導教官の森本裕二教授に心より感謝申し上げます。北海道大学大学院医学研究院医学統計学教室の横田勲准教授には、統計学的手法につきまして重要な知識を賜りました。厚い感謝を申し上げます。研究に協力をいただきました北海道大学病院循環器外科の皆様、麻酔科の皆様にもここで感謝の意を表します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Adams, P.S., Vargas, D., Baust, T., Saenz, L., Koh, W., Blasiolo, B., Callahan, P.M., Phadke, A.S., Nguyen, K.N., Domnina, Y., et al. (2019). Associations of Perioperative Renal Oximetry Via Near-Infrared Spectroscopy, Urinary Biomarkers, and Postoperative Acute Kidney Injury in Infants After Congenital Heart Surgery: Should Creatinine Continue to Be the Gold Standard? *Pediatr Crit Care Med* 20, 27-37.

Andropoulos, D.B., Easley, R.B., Brady, K., McKenzie, E.D., Heinle, J.S., Dickerson, H.A., Shekerdemian, L.S., Meador, M., Eisenman, C., Hunter, J.V., et al. (2013). Neurodevelopmental outcomes after regional cerebral perfusion with neuromonitoring for neonatal aortic arch reconstruction. *Ann Thorac Surg* 95, 648-654; discussion 654-645.

Bernal, N.P., Hoffman, G.M., Ghanayem, N.S., and Arca, M.J. (2010). Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *J Pediatr Surg* 45, 1306-1310.

Bojan, M., Duarte, M.C.B., Lopez, V., Tourneur, L., Vicca, S., and Froissart, M. (2018). Low perfusion pressure is associated with renal tubular injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A secondary analysis of an observational study. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 35, 581-587.

Brady, K.M., Mytar, J.O., Lee, J.K., Cameron, D.E., Vricella, L.A., Thompson, W.R., Hogue, C.W., and Easley, R.B. (2010). Monitoring cerebral blood flow pressure autoregulation in pediatric patients during cardiac surgery. *Stroke* 41, 1957-1962.

Cui, B., Ou - Yang, C., Xie, S., Lin, D., and Ma, J. (2020). Age - related cerebrovascular carbon dioxide reactivity in children with ventricular septal defect younger than 3 years. *Pediatric Anesthesia* 30, 977-983.

Easley, R.B., Marino, B.S., Jennings, J., Cassedy, A.E., Kibler, K.K., Brady, K.M., Andropoulos, D.B., Brunetti, M., Hogue, C.W., Heitmiller, E.S., et al. (2018). Impaired cerebral autoregulation and elevation in plasma glial fibrillary acidic protein level during cardiopulmonary bypass surgery for CHD. *Cardiol Young* 28, 55-65.

Ghanayem, N.S., and Hoffman, G.M. (2016). Near Infrared Spectroscopy as a Hemodynamic Monitor in Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med* 17, S201-206.

Gist, K.M., Kaufman, J., da Cruz, E.M., Friesen, R.H., Crumback, S.L., Linders, M., Edelstein, C., Altmann, C., Palmer, C., Jalal, D., et al. (2016). A Decline in Intraoperative Renal Near-Infrared Spectroscopy Is Associated With Adverse Outcomes in Children Following Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 17, 342-349.

Han, D., Li, H., Pan, S., Xie, S., Deryck, Y., Luo, Y., Li, J., and Ou-Yang, C. (2020). Measuring Cerebral Carbon Dioxide Reactivity With Transcranial Doppler and Near-Infrared Spectroscopy in Children With Ventricular Septal Defect. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 34, 344-348.

Hayashida, M., Kin, N., Tomioka, T., Orii, R., Sekiyama, H., Usui, H., Chinzei, M., and Hanaoka, K. (2004). Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 92, 662-669.

Joffe, R., Al Aklabi, M., Bhattacharya, S., Cave, D., Calleja, T., Garros, D., Majesic, N., Ryerson, L., and Morgan, C. (2018). Cardiac Surgery-Associated Kidney Injury in Children and Renal Oximetry. *Pediatr Crit Care Med* 19, 839-845.

Kim, J.W., Shin, W.J., Park, I., Chung, I.S., Gwak, M., and Hwang, G.S. (2014). Splanchnic oxygen saturation immediately after weaning from cardiopulmonary bypass can predict early postoperative outcomes in children undergoing congenital heart surgery. *Pediatr Cardiol* 35, 587-595.

Menke, J., and Möller, G. (2014). Cerebral near-infrared spectroscopy correlates to vital parameters during cardiopulmonary bypass surgery in children. *Pediatr Cardiol* *35*, 155-163.

Örmeci, T., Alkan-Bozkaya, T., Özyüksel, A., Ersoy, C., Ündar, A., Akçevin, A., and Türkoğlu, H. (2015). Correlation between cerebral-renal near-infrared spectroscopy and ipsilateral renal perfusion parameters as clinical outcome predictors after open heart surgery in neonates and infants. *Artif Organs* *39*, 53-58.

Rais-Bahrami, K., Rivera, O., and Short, B.L. (2006). Validation of a noninvasive neonatal optical cerebral oximeter in veno-venous ECMO patients with a cephalad catheter. *J Perinatol* *26*, 628-635.

Ricci, M., Lombardi, P., Schultz, S., Galindo, A., Coscarella, E., Vasquez, A., and Rosenkranz, E. (2006). Near-infrared spectroscopy to monitor cerebral oxygen saturation in single-ventricle physiology. *J Thorac Cardiovasc Surg* *131*, 395-402.

Ruf, B., Bonelli, V., Balling, G., Hörer, J., Nagdyman, N., Braun, S.L., Ewert, P., and Reiter, K. (2015). Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. *Crit Care* *19*, 27.

Sakamoto, T. (2016). Current status of brain protection during surgery for congenital cardiac defect. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* *64*, 72-81.

Steen, P.A., Newberg, L., Milde, J.H., and Michenfelder, J.D. (1983). Hypothermia and barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology* *58*, 527-532.

Vutskits, L. (2014). Cerebral blood flow in the neonate. *Paediatr Anaesth* *24*, 22-29.

White, M.C., Edgell, D., Li, J., Wang, J., and Holtby, H. (2009). The relationship between cerebral and somatic oxygenation and superior and inferior vena cava flow, arterial oxygenation and pressure in infants during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 64, 251-258.

Yagi, Y., Yamamoto, M., Saito, H., Mori, T., Morimoto, Y., Oyasu, T., Tachibana, T., and Ito, Y.M. (2017). Changes of Cerebral Oxygenation in Sequential Glenn and Fontan Procedures in the Same Children. *Pediatr Cardiol* 38, 1215-1219.

Zaleski, K.L., and Kussman, B.D. (2020). Near-Infrared Spectroscopy in Pediatric Congenital Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 34, 489-500.

Zulueta, J.L., Vida, V.L., Perisinotto, E., Pittarello, D., and Stellin, G. (2013). Role of intraoperative regional oxygen saturation using near infrared spectroscopy in the prediction of low output syndrome after pediatric heart surgery. *J Card Surg* 28, 446-452.