



Title	先天性心疾患に対する小児心臓手術時の脳循環変化に関する研究
Author(s)	武田, 圭史
Description	配架番号 : 2959
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16649号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16649
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98259
Type	doctoral thesis
File Information	TAKEDA_Yoshifumi.pdf, 全文



学 位 論 文

先天性心疾患に対する小児心臓手術時の

脳循環変化に関する研究

(Studies of changes in cerebral hemodynamics during
pediatric cardiac surgery for congenital heart disease)

2025 年 9 月

北 海 道 大 学

武田 圭史

学 位 論 文

先天性心疾患に対する小児心臓手術時の
脳循環変化に関する研究

(Studies of changes in cerebral hemodynamics during
pediatric cardiac surgery for congenital heart disease)

2025 年 9 月

北 海 道 大 学

武田 圭史

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	2
略語表	6
緒言	7
第1章 先天性心疾患を有する小児に対する姑息的心臓手術における 脳循環の変化および生理学的指標との関係性についての検討	
緒言	9
方法	10
結果	12
考察	18
結論	20
第2章 人工心肺を用いた小児心臓手術における脳循環の変化および 術前チアノーゼの有無との関係性についての検討	
緒言	21
方法	22
結果	24
考察	35
結論	38
総括	39
謝辞	41
利益相反	42
引用文献	43

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。

Takeda Y, Yamamoto M, Hoshino K, Ito Y, Kato N, Wakasa S, Morimoto Y.(2023). Changes in Cerebral Hemodynamics During Systemic Pulmonary Shunt and Pulmonary Artery Banding in Infants with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 44, 695-701.

Takeda Y, Hoshino K, Yamamoto M, Morimoto Y.(2024). Changes in Cerebral Hemodynamics During Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass for Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* DOI: 10.1007/s00246-024-03727-y

要旨

【背景と目的】

先天性心疾患の種類は多岐に渡り、その血行動態は極めて複雑である。根治的手術が行われるまでに複数回の姑息的手術を経ることも多く、手術による血行動態の変化は脳循環にも大きな影響を与えうる。さらに人工心肺（cardiopulmonary bypass：CPB）の使用は、低灌流、塞栓、炎症、ストレス反応などにより、脳循環ひいては中枢神経系に大きな影響を与える可能性がある。そのため近年、小児心臓手術においても脳循環モニタリングの重要性が注目され、経頭蓋ドップラー超音波検査（transcranial Doppler ultrasonography：TCD）や近赤外分光法を用いた脳の組織酸素飽和度（regional saturation of oxygen：rSO₂）測定の有用性が報告されている。適切な脳循環モニタリングによって脳循環動態の変化を理解することで、心臓手術で生じうる中枢神経障害の機序やリスク因子を明らかにし、その発生を予防することが期待される。しかし、先天性心疾患の希少性とその疾患概念の複雑さゆえに、手術およびCPBが脳循環動態に与える影響について調べた報告は極めて少ない。

以上を踏まえ、本研究では以下の検討を行った。

第1章では、先天性心疾患に対する代表的な姑息的手術である体肺動脈短絡術（systemic-pulmonary shunt：SPS）と肺動脈絞扼術（pulmonary artery banding：PAB）が脳循環に与える影響について、TCDで得られる脳循環指標と近赤外分光法を用いた脳rSO₂を用いて評価し検討した。第2章では、先天性心疾患に対しCPBを用いた心臓手術が脳循環に与える影響について、患者をチアノーゼ性疾患と非チアノーゼ性疾患に分けて検討した。

【対象と方法】

第1章：先天性心疾患に対してSPSまたはPABを施行した小児を対象とした。手術開始時と終了時にTCDを用いて脳循環指標を測定し、麻酔導入後よりINVOS 5100C、ForeSight Elite、NIRO 200Xのいずれかを用いて脳rSO₂を測定するとともに平均動脈圧（mean arterial blood pressure：mBP）、中心静脈圧（central venous pressure：CVP）、体温を測定し1分間隔で記録した。動脈血液ガス分析を適宜施行し動脈血酸素飽和度（arterial oxygen saturation：SaO₂）、二酸化炭素分圧

(partial pressure of arterial carbon dioxide : PaCO₂)、ヘマトクリット (hematocrit : Hct) を測定した。

主要アウトカムとして、SPS 群と PAB 群のそれぞれにおいて手術開始時と終了時の TCD の脳循環指標を比較した。副次アウトカムとして、SPS 群と PAB 群のそれぞれにおいて手術開始時と終了時の脳 rSO₂、mBP、CVP、体温、吸入酸素濃度 (fraction of inspiratory oxygen : FIO₂)、動脈血ガス分析 (SaO₂、PaCO₂、Hct) を比較した。

第 2 章：先天性心疾患に対して人工心肺を用いた手術を施行した 6 歳以下の小児を対象とした。これらの患者を手術前の状態からチアノーゼ型と非チアノーゼ型に分類した。手術開始時と終了時に TCD を用いて脳循環指標を測定し、麻酔導入後より INVOS 5100C、ForeSight Elite、NIRO200NX のいずれかを用いて脳 rSO₂ を測定するとともに mBP、CVP、体温を測定し 1 分間隔で記録した。動脈血液ガス分析を適宜施行し SaO₂、PaCO₂、Hct を測定した。

主要アウトカムとして、チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれにおいて手術開始時と終了時の TCD の脳循環指標を比較した。副次アウトカムとして、チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれにおいて手術開始時と終了時の脳 rSO₂、mBP、CVP、体温、FIO₂、動脈血ガス分析 (SaO₂、PaCO₂、Hct) を比較した。また、脳 rSO₂ に関しては測定に用いた機種ごとに患者を分類し機種間での比較を行った。次いで、チアノーゼ型と非チアノーゼ型の間で脳循環指標と脳 rSO₂ がどのように異なるかを手術開始時と終了時のそれぞれで比較した。最後に、チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれにおいて脳循環指標と脳 rSO₂ が患者の月齢とどのような関係を示すかを観察した。

【結果】

第 1 章：SPS 群として 22 人、PAB 群として 20 人が対象となった。手術前後の比較で PAB 群において脳循環指標のうち脳血管抵抗指標が有意に上昇したが、脳血流速度指標では両群ともに有意な変化を認めなかった。また両群で手術後に脳 rSO₂ が低下、Hct と体温が有意に上昇した。

第 2 章：チアノーゼ型として 47 人、非チアノーゼ型として 49 人が対象となった。両群で手術後に脳血流速度指標が有意に低下し、脳血管抵抗指標が上昇した。脳 rSO₂ は有意な変化を示さなかった。機種間の比較では非チアノーゼ型において NIRO 200NX が他の 2 機種より低値を示した。チアノーゼ型と非チアノーゼ型の間での比較では、チ

アノーゼ型で手術前の脳血管抵抗指標が有意に高かったが手術後にはその差は無くなった。脳循環と月齢との関係性では、両群で生後 20 か月あたりまで脳血流速度指標が上昇、脳血管抵抗指標は低下し、その後は平衡となった。成長に伴う脳血管抵抗指標の低下はチアノーゼ型でより顕著であった。

【考察】

第 1 章： 先天性心疾患に対して SPS を施行した小児患者において、手術前後の TCD 測定で得られた脳循環指標には有意な変化は見られなかった。SPS では手術後に体血流量が減少することで脳血流量も減少することが予想されたが、積極的な循環作動薬の使用による体血圧の上昇が脳血流量の維持に寄与した可能性が考えられた。PAB を施行した小児患者においては、手術前後で脳血管抵抗指標が上昇したにも関わらず脳血流速度指標には差が示されなかった。PAB では手術後に体血流量が増加するが、術後の脳血管抵抗指標の上昇は脳血流量の急激な増加に拮抗するための生体反応であると考えられた。脳 rSO₂ は両群で手術後に低下する傾向が示された。術後の体温上昇による脳酸素消費量の増大による影響が考えられ、術中の体温管理の重要性が示唆された。

第 2 章： CPB を用いた先天性心疾患に対する手術では、チアノーゼ型と非チアノーゼ型の両方で手術後に脳血流速度指標が低下した。また、脳血管抵抗指標は有意に上昇した。これらの変化に関わる要因として、CPB で生じる全身性炎症反応による血管麻痺、Hct の上昇による血液粘性の増大、手術による血行動態の変化が考えられた。

手術開始時のチアノーゼ型と非チアノーゼ型の間の脳循環指標の比較では、チアノーゼ型の脳血管抵抗指標が高かったにも関わらず脳血流速度指標に差が見られず、チアノーゼ型で右心系奇形による肺循環障害に起因する体血流量過剰によって脳血流量が過多となることを抑制するための自動調節能が作用していると考えられた。手術終了時の比較では脳血管抵抗指標の差も無くなったが、これは手術によってチアノーゼ型と非チアノーゼ型の間の体血流量の差が小さくなったことによる影響が考えられた。

脳循環指標と月齢の関係性では、生後 20 か月あたりまで脳血流速度指標は上昇、脳血管抵抗指標は低下し、その後は平衡になることが示された。これは健常児に見られる成長過程と同様の変化であったと推測された。しかし、チアノーゼ型では成長に伴う脳血管抵抗指標の

低下がより顕著であった。チアノーゼ型は胎児期からの右心系障害によって生下時より脳血管抵抗が上昇しており、成長に伴って正常に近づいていく可能性が示唆された。

【結論】

SPS、PAB では手術によって肺体血流比と酸素化の急激な変化が生じるにも関わらず、手術開始時と終了時の脳血流速度指標の比較では有意な差は認められなかった。一方で PAB では術後に脳血管抵抗が上昇した。これは体血流量増加に伴う脳血流量の増加を制限するための生体反応であると考えられた。SPS、PAB ともに脳 rSO₂ は術後に有意に低下し、体温上昇の影響および術中体温管理の重要性が示唆された。

CPB を用いた小児心臓手術では、手術後に脳血流速度指標が低下し、脳血管抵抗指標は手術後に上昇を示した。これは CPB が惹起する全身性炎症反応で生じた血管麻痺、Hct の上昇による血液粘性の増大、手術による血行動態の変化が影響したと考えられた。脳循環指標はチアノーゼの有無に関わらず 20 か月あたりで平衡に達した。

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。

CPB: cardiopulmonary bypass, 人工心肺

CVP: central venous pressure, 中心静脈圧

FIO₂: fraction of inspiratory oxygen, 吸入酸素濃度

Hct: hematocrit, ヘマトクリット

mBP: mean arterial blood pressure, 平均動脈圧

PAB: pulmonary artery banding, 肺動脈絞扼術

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

PI: pulsatility index, 拍動係数

Q_p/Q_s: pulmonary-to-systemic blood flow ratio, 肺体血流比

RI: resistance index, 抵抗係数

rSO₂: regional saturation of oxygen, 組織酸素飽和度

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

SPS: systemic pulmonary shunt, 体肺動脈短絡術

TCD: transcranial Doppler ultrasonography, 経頭蓋ドップラー超音波検査

緒言

先天性心疾患は我が国において生産児の約 100 人に 1 人に発生するとされ、チアノーゼ型心疾患と非チアノーゼ型心疾患に大きく分類される。チアノーゼ型心疾患では心臓や血管に生じたなんらかの形態的異常によって肺血流が減少し、結果として全身への酸素供給能が低下する。非チアノーゼ型心疾患では多くの場合で体循環から肺循環へのシャント血流が存在することで肺血流が増加し、心臓や肺への過負荷が生じる。かつては先天性心疾患を有する小児が成人となる割合は 50%以下であったが、外科治療の発達と内科的管理の進歩によって、現在では乳児期を乗り越えた患児は 90%以上が成人を迎えることができるようになった(Teraï et al., 2002)。

しかし生命予後の改善がなされた現在においてもなお、先天性心疾患の治療においては克服すべき多くの合併症が残されている。その代表として周術期に生じる中枢神経障害が挙げられる。Yadav らによると、先天性心疾患手術後の神経合併症の頻度は 14-28%と高く、その中には致死的な合併症も含まれていた(Yadav et al., 2024)。

人工心肺 (cardiopulmonary bypass : CPB) の使用は、低灌流、塞栓、炎症、ストレス反応などにより、脳循環そして中枢神経系にも大きな影響を与える可能性がある(Jooste et al., 2020)。また、複雑心奇形を呈する疾患では根治的手術が行われるまでに複数回の姑息的手術を経ることも多く、それらの手術による血行動態の変化が脳循環にもどのような影響を与えるかについてはいまだほとんど知見がない。

近年、手術中の脳循環モニタリングとして近赤外分光法を用いた脳組織酸素飽和度 (regional saturation of oxygen : rSO₂) 測定が広く用いられるようになった。連続的に脳内の酸素需給状態を評価することで、脳血流の異常を早期に発見することが可能になると考えられている(Al-Rawi and Kirkpatrick, 2006)。小児心臓手術においては、周術期の脳 rSO₂ の低下と術後神経障害の発症に関連性を認めた報告

(Ghanayem and Hoffman, 2016; Zaleski et al., 2020)と関連性を否定した報告(Andropoulos et al., 2013; Zulueta et al., 2013)が混在しており、さらなる研究が待たれている。また、経頭蓋ドップラー超音波検査

(transcranial Doppler ultrasonography : TCD) を用いた脳循環の評価はベッドサイドでも迅速かつ正確に施行できる検査として有効であることが知られているが(Finucane et al., 2020; Milne et al., 2022)、小児心

臓手術における術中の TCD 指標の変化を調べた報告は少ない (Polito et al., 2006; Finucane et al., 2020)。

以上を踏まえて、本研究では以下の検討を行った。

第 1 章では、先天性心疾患を有する患児に対して行われる代表的な姑息的手術である体肺動脈短絡術 (systemic pulmonary shunt : SPS) と肺動脈絞扼術 (pulmonary artery banding : PAB において、手術前後の脳循環動態を近赤外分光法と TCD を用いて評価し検討した。第 2 章では、先天性心疾患に対し CPB を用いた心臓手術が脳循環に与える影響について、患者をチアノーゼ性疾患と非チアノーゼ性疾患に分けて同様の検討を行った。

第 1 章

先天性心疾患を有する小児に対する姑息的心臓手術における脳循環の変化および生理学的指標との関係性についての検討

緒言

先天性心疾患に対しては、未熟な患者への過度な負担を回避しながら肺血流調整を行うためにしばしば姑息的手術と呼ばれる段階的手術治療が行われる。SPS と PAB は姑息的手術の代表として挙げられる術式である。SPS は体循環と肺循環の間に短絡路を作る手術であり、肺血流の乏しい疾患に対して施行される。SPS としてよく知られる Blalock Taussig shunt 術では鎖骨下動脈と肺動脈の間に、central shunt 術では大動脈と肺動脈の間にグラフトを用いて短絡路を造設することで体循環から肺循環へと血流を促す。結果として体血流は減少し、肺血流が増加する。すなわち肺体血流比 (pulmonary-to-systemic blood flow ratio : Q_p/Q_s) が上昇することとなる。PAB は肺動脈を絞扼し血流を制限する手術であり、左-右シャントを有する疾患などに施行される。肺血流の減少は結果的に左-右シャントを減少させることで体血流量を増加させる。つまり Q_p/Q_s は低下することになる。

未熟児では脳循環における自動調節能が十分ではなく、体血流量の変化に対応して脳血流量を一定に保つことができないとの報告 (Rhee, 2018) や、満期産であっても先天性心疾患を有する児は自動調節能が障害されているとの報告 (Votava-Smith et al., 2017) がある。我々の先行研究 (Yamamoto et al., 2021; Yamamoto et al., 2022) でも、先天性心疾患を有する児において脳 rSO_2 が体血圧と相関することが示されている。

先天性心疾患を有する小児に対する SPS や PAB は、手術前後で体血流量や酸素供給能の急激な変化をきたし、その結果として脳循環にも影響を与えうると考えられる。しかしこれまで SPS に関する報告はごく少数に限られており (Kussman et al., 2007; Lamba et al., 2020; Schwartz

et al., 2008)、PAB が脳循環に与える影響を検討した研究は見つけられなかった。

本研究では、TCD による脳循環指標と近赤外分光法を用いた脳 rSO_2 で、SPS と PAB の手術開始時と終了時の脳循環動態を評価し検討した。

方法

本研究は、北海道大学病院倫理委員会の承認 (016-0505) を得て行われた前向き観察研究の事後分析である。本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。この事後分析も、北海道大学病院の倫理委員会の承認 (021-0131) を得た。本研究は遡及的な研究であるため、書面によるインフォームドコンセントの必要性は免除された。同意はオプトアウト方式で取得した。オプトアウトは北海道大学病院のホームページ (<http://www.huhp.hokudai.ac.jp/date/rinsho-johokokai/approval/>) 及び北海道大学病院麻酔科のホームページ (<http://www.huhp.hokudaimasui.jp/research.html>) において、参加を希望しない患者の保護者に案内した。また、UMIN 臨床試験登録システムにも登録された (UMIN000046780)。

(1)対象患者

前向き観察研究の登録期間である 2017 年 8 月 10 日から 2020 年 12 月 30 日の間に、先天性心疾患に対して SPS または PAB を施行した小児を対象とした。そのうち TCD による脳循環指標を手術開始時と終了時の少なくとも 2 回測定した患者を選択し、頭蓋内病変を有する患者は除外した。

(2)管理手法

術中管理および集中治療管理は我々の施設の方針に則って行われた。フェンタニル (15-25 μ g/kg) とミダゾラム (0.2-0.5mg/kg) を基本とし、適宜セボフルラン (1-2%) で補った。筋弛緩薬としてロクロニウムを用いた。一部の年長児ではレミフェンタニル (0.1-0.5 μ g/kg/min) を用いた。術中及び術後の循環作動薬としてはエピネフリンが主に用いられ、多くの症例でオルプリノンが併用された。血圧、心電図、経皮的動脈血酸素飽和度の標準的なモニターに加え、観血的動脈圧測定と動脈血液ガスサンプリング採取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に内頸静脈カテーテルを挿入した。

SPS の術中管理においては、PDA を合併した患者を除いて、肺血流を維持する目的で吸入酸素濃度を高く維持した。PDA を合併した患者では動脈管の閉鎖を防ぐ必要があるため、動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation : SaO₂) 80% 程度を達成できる範囲で吸入酸素濃度 (fraction of inspiratory oxygen : FIO₂) を低く維持した。短絡路が確立した後は肺血流が増加傾向となるため、適宜 FIO₂ を調整し SaO₂ の急激な上昇を避けた。PAB においては、肺動脈絞扼がなされる前までは肺血流を増加させないために FIO₂ は低く、動脈血二酸化炭素分圧 (partial pressure of arterial carbon dioxide : PaCO₂) は高く維持した。肺動脈絞扼後は急激な肺血流減少を避けるために、FIO₂ は高く、PaCO₂ は低めに維持した。

TCD 測定には経頭蓋ドップラー超音波検査装置 (EZ-DOP、DWL Elektronische Systeme、Sipplingen、Germany) を用いた。2MHz のプローブを右側頭部に置き、中大脳動脈本幹 M1 部で観察される血流速度を測定し脳循環の指標とした。中大脳動脈からの信号は、後退する前大脳動脈血流を伴うように調整された。サンプル・ボリューム、ゲイン、パワーは一定にして、収縮期流速 (Vs)、平均流速 (Vm)、拡張期流速 (Vd) を測定した。

拍動係数 (pulsatility index: PI) は

$$[Vs - Vd] / Vm$$

抵抗係数 (resistance index: RI) は

$$[Vs - Vd] / Vs$$

で求めた。

脳 rSO₂ は近赤外分光法を用いて測定した。分光計として当初は INVOS 5100C (Somanetics, Troy, MI, USA) を用いた。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。2018 年の後半に、近赤外分光計は ForeSight Elite (CASMED、Irvine、CA、USA) に変更され、次いで NIRO 200NX (浜松ホトニクス、浜松、日本) も併用された。術中の全身管理は循環・呼吸の安定を優先し、脳 rSO₂ 値指向性の管理は行わなかった。脳 rSO₂ は手術を通じて 1 分毎に記録された。平均動脈圧 (mean arterial blood pressure : mBP)、中心静脈圧 (central venous pressure : CVP)、体温も同

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 、ヘマトクリット (hematocrit : Hct) を測定した。

(3) 統計解析

主要アウトカムとして、SPS 群と PAB 群のそれぞれの患者において、手術開始時と終了時の、TCD 指標 (V_s 、 V_m 、 V_d 、PI、RI) をウイルコクソンの符号順位和検定を用いて比較した。人工心肺を用いて SPS を施行した患者の手術開始前の V_m の標準偏差は 10cm/s (Kussman et al., 2007) であった。よって、サンプルサイズが 20 の場合、95% の信頼区間は 4.4cm/s となる。

副次アウトカムの 1 番目として、SPS 群と PAB 群のそれぞれの患者において手術開始時と終了時の脳 rSO_2 をウイルコクソンの符号順位和検定を用いて比較した。副次アウトカムの 2 番目として、手術開始時と終了時の TCD 測定時における mBP、CVP、体温、 FIO_2 、動脈血ガス分析 (SaO_2 、 PaCO_2 、Hct) をウイルコクソンの符号順位和検定を用いて比較した。

値は中央値 (四分位範囲) で表した。統計解析には SPSS ver.25.0 (Armonk, USA) を使用した。P 値は 0.05 未満を統計的に有意とした。

結果

(1) 対象患者

前向き観察研究に登録された SPS 施行患者は 23 名、PAB 施行患者は 20 名であった。そのうち SPS を施行された 1 名は脳出血の既往のため除外された。SPS の術式としては 1 名に対して central shunt 術が選択され、そのほかの 21 名に対しては Blalock Taussig shunt 術が選択された。また、SPS 群のうち 10 名では同時に動脈管閉鎖術を施行された。SPS 群、PAB 群ともに新生児は 9 名であった。両群の内訳を表 1 に示す。

表 1 患者の内訳

	SPS	PAB
Patient number	22	20
Age (weeks)	2.5 (0, 50)	4.0 (0, 29)
Weight (kg)	3.2 (1.9, 10.1)	2.7 (1.5, 4.9)
Male:female	15:7	8:12
Surgery time (min)	150 (83, 260)	81 (47, 135)
Diagnosis		
Atrioventricular septal defect	1	5
Double outlet right ventricle	6	3
Hypoplastic left heart syndrome		2
Pulmonary atresia	5	
Tetralogy of Fallot	6	
Transposition of great arteries	2	
Tricuspid atresia	1	
Truncus arteriosus communis	1	
Ventricle septal defect		4
Ventricle septal defect + atrial septal defect		6
Near infrared spectroscopy used		
ForeSight Elite	2	5
INVOS 5100S	12	4
NIRO 200NX	8	9

(2) 主要評価項目：TCD 指標の比較

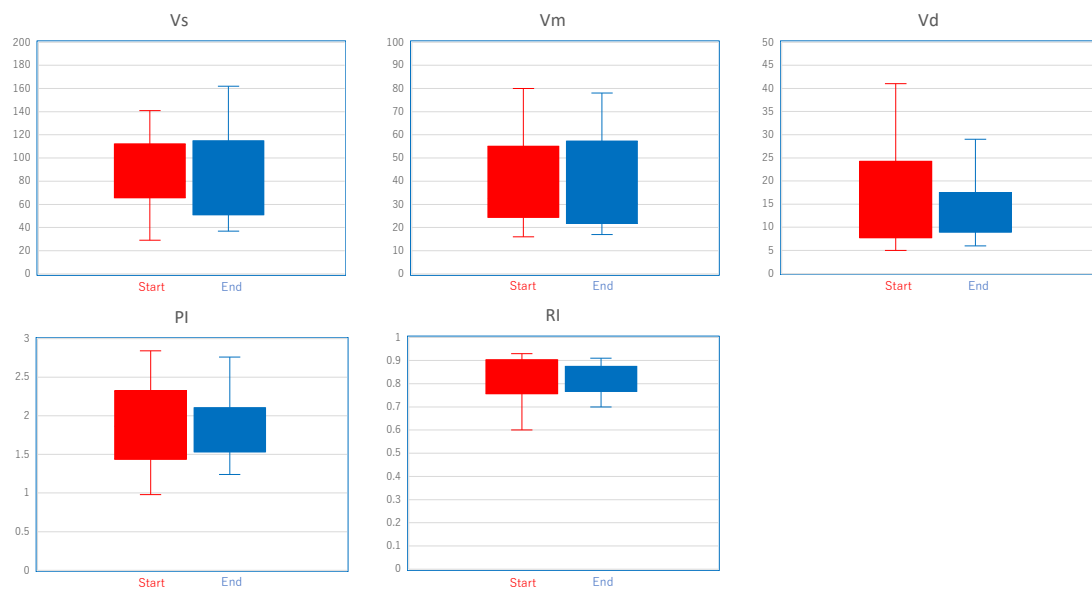
SPS 群と PAB 群のそれぞれの患者において、手術開始時と終了時の TCD 指標（Vs、Vm、Vd、PI、RI）をウイルコクソンの符号順位和検定を用いて比較した結果を表 2 と図 1 に示す。両群ともに Vs、Vm、Vd の脳血流速度指標は手術開始時と終了時において有意な変化を示さなかった。一方で PI、RI の血管抵抗指標に関しては、SPS 群においては有意な変化を示さなかったが、PAB 群においては PI が有意に増加し（1.52 vs. 1.89, $P=0.04$ ）、RI も増加する傾向を認めた（0.75 vs. 0.82, $P=0.07$ ）。これらの結果は PAB 術後には脳血管抵抗が増加することを示唆した。また統計解析は行わなかったが、手術開始前の Vs、PI、RI

の指標は SPS 群でより高い傾向が示された (Vs: 80 vs. 66, PI: 1.87 vs. 1.52, RI: 0.86 vs. 0.75)。

表 2 SPS 群と PAB 群それぞれにおける手術開始時と終了時の TCD 指標の比較

	Start of surgery	End of surgery	<i>P</i> value
SPS			
Vs	80 (29, 141)	72 (37, 162)	0.59
Vm	33 (16, 80)	31 (17, 78)	0.27
Vd	10 (5, 41)	12 (6, 36)	0.90
PI	1.87 (0.98, 2.84)	1.72 (1.24, 2.76)	0.68
RI	0.86 (0.60, 0.93)	0.84 (0.70, 0.91)	0.69
PAB			
Vs	66 (41, 121)	72 (45, 154)	0.38
Vm	35 (18, 67)	31 (20, 83)	0.37
Vd	16 (6, 32)	12 (8, 40)	0.23
PI	1.52 (0.98, 2.00)	1.89 (1.03, 2.67)	0.04
RI	0.75 (0.61, 0.91)	0.82 (0.65, 0.91)	0.07

a



b

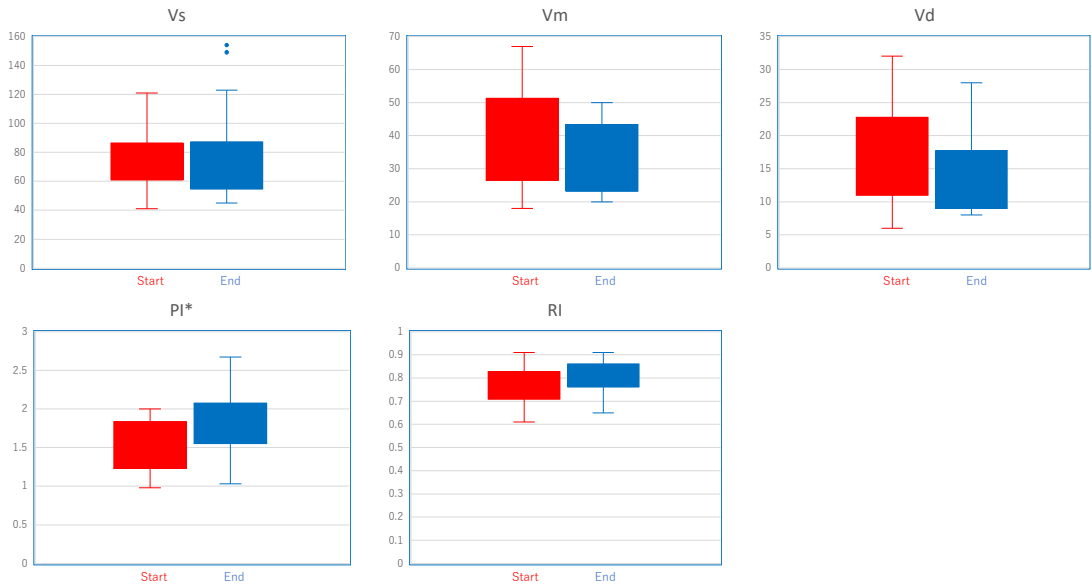


図 1 SPS 群と PAB 群それぞれにおける手術開始時と終了時の TCD 指標の比較

a. SPS 群、b.PAB 群、Start：手術開始時、End：手術終了時

Vs、Vm、Vd の縦軸の単位は cm/s、*： $P < 0.05$

(3)副次評価項目：脳 rSO₂ およびその他の生理学的指標の比較

手術開始時と終了時の脳 rSO₂ の変化を表 3 に示す。PAB 群のうち INVOS 5100C を用いた 2 名で rSO₂ のデータ紛失が生じたため、脳 rSO₂ の比較における PAB 群の患者は 18 名となった。PAB 群において、脳 rSO₂ は有意に減少し (66 vs. 62, $P=0.004$)、SPS 群でも有意ではないものの同様の傾向が示された (62 vs. 57, $P=0.13$)。

表 3 SPS 群と PAB 群それぞれにおける手術開始時と終了時の脳 rSO₂ の比較

	Start of surgery	End of surgery	<i>P</i> value
rSO ₂			
SPS	62 (33, 82)	57 (23, 76)	0.13
PAB (n=18)	66 (34, 83)	62 (30, 79)	0.004

手術開始時と終了時の生理学的指標の変化を表 4 に示す。PAB 群の 1 名で中心静脈圧が正確に収集されなかったため、中心静脈圧の比較における PAB 群の患者は 19 名となった。SPS 群では、手術終了時に FIO₂ と Hct を高くすることで SaO₂ が一定に保たれた (86 vs. 83, $P=0.72$)。PAB 群では、FIO₂ を高く、PaCO₂ を低く調整することで SaO₂ が一定に保たれた (90 vs. 90, $P=1.00$)。mBP は両群で手術終了後に有意に上昇を示した (SPS: 45 vs. 58, $P<0.001$ 、PAB: 43 vs. 55, $P=0.002$)。中心静脈圧は SPS 群で有意に上昇を示した (5 vs. 8, $P<0.001$)。

表 4 SPS 群と PAB 群それぞれにおける手術開始時と終了時の生理学的指標の比較

	Start of surgery	End of surgery	<i>P</i> value
SPS			
mBP (mmHg)	45 (30, 67)	58 (42, 68)	<0.001
CVP (mmHg)	5 (1, 15)	8 (2, 14)	<0.001
BT (°C)	36.2 (34.6, 37.7)	37.0 (34.3, 39.7)	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	42 (27, 53)	38 (30, 56)	0.09
SaO ₂ (%)	86 (71, 96)	83 (71, 99)	0.72
FIO ₂	0.4 (0.19, 0.99)	0.56 (0.19, 0.99)	0.88
Hct (%)	39.7 (31.3, 64.3)	45.6 (35.3, 56.7)	0.02
PAB			
mBP (mmHg)	43 (32, 57)	55 (38, 70)	0.002
CVP (mmHg)	5 (2, 9)	6 (2, 11)	0.14
BT (°C)	36.4 (33.8, 37.6)	37.1 (34.8, 39.0)	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	48 (39, 77)	43 (35, 54)	<0.001
SaO ₂ (%)	90 (69, 99)	90 (72, 100)	1.00
FIO ₂	0.21 (0.20, 0.21)	0.33 (0.20, 0.92)	<0.001
Hct (%)	37.2 (21.2, 49.8)	38.0 (22.8, 49.7)	0.003

BT: body temperature

考察

先天性心疾患に対し SPS または PAB を施行した小児患者において、手術前後の TCD 指標には有意な変化は見られなかった。一方、脳 rSO₂ は両群で手術後に低下することが示された。しかしながら脳 rSO₂ の変化は臨床的影響を生じるほど大きくはなかった。適切な術中管理下において、SPS、PAB といった姑息的手術が脳循環動態に与える変化は小さいものと考えられた。

先天性心疾患に対して SPS を施行した小児患者において、手術開始前と終了時で TCD 指標に有意な変化は見られなかった。SPS では体循環から肺循環へのシャントを造設することで体血流量が低下し、肺体血流比が上昇することで血液の酸素化が改善される。これらの変化は一般的に脳血流量の減少を引き起こす(Finucane et al., 2020)。我々の施設では、SPS の手術管理において SaO₂ を一定に保つように FIO₂ を調節し、Hct 45%以上を目標として積極的に輸血を行うとともに、主にエピネフリンを用いて血圧や心拍数といった循環指標を維持している。これらの治療戦略が SPS 手術前後での脳循環の維持に寄与していると我々は考えている。手術後に体血圧を高く維持することは、さらに脳血流量を増加させる可能性がある。これに対し、Hct を高く保つことにより、血液粘性を増すことで脳血流量増加を抑制している可能性がある。

これまでに SPS における脳循環と酸素化に関して報告された研究は 1 例のみであり(Kussman et al., 2007)、CPB を用いた超低体温下の Norwood 手術を対象としたものだった。Norwood 手術は主に左心低形成に対して施行される術式で、SPS と同時に右心からの新大動脈再建が成されるために手術前後で循環の形式そのものが著しく変化している。そのため本研究との比較は困難である。

PAB においては脳血管抵抗が増加したにも関わらず脳血流速度では有意な差を認めなかった。PAB では体肺シャントを有する先天性心疾患の肺動脈血流を制限することで、肺体血流比は減少し、血液の酸素化は低下する一方で体血流は増加することになる。これらの変化は、脳血流量を増加させると考えられている(Finucane et al., 2020)。本研究で観察された PAB 術後の脳血管抵抗の上昇は、脳血流量の増加に拮抗するための生体反応であると考えられる。心室中隔欠損を有する 3 歳以下の小児において血中二酸化炭素に対する脳血管反応は正常に機能しているとの報告があり(Cui et al., 2020)、本研究では術後に PaCO₂ が低く

管理されたことも、脳血流の増加を抑制する一因となったかもしれない。

SPS 群と PAB 群を比較すると、手術開始前の V_s 、 PI 、 RI は SPS 群で高い傾向が示されたが、研究計画時点での副次アウトカムとしての設定がなかったため統計解析は行わなかった。先天性心疾患を有する胎児の脳血管抵抗を測定した過去の報告では、左心低形成患者では健常児と比較して中大脳動脈で測定された PI が低く、右心系閉塞を有する患者では高かったとする研究(Kaltman et al., 2005)や、大動脈狭窄を有する患者では PI が低く、肺動脈閉鎖患者では高かったとする研究(Man et al., 2017)がある。これらはすなわち、体血流量が低下する疾患を有する患者では脳血管抵抗が低くなり、逆に体血流量が増加する患者では脳血管抵抗が高くなるという傾向を示しており、これらは脳血流量維持のための生理的反応である可能性がある。本研究では、SPS 群で手術開始前の V_s 、 PI 、 RI が高い傾向を示したが、これらは肺体血流比が低く体血流量が多い状態において脳血流量を制御することための生体反応の結果かもしれない。

脳 rSO_2 では、PAB 群で手術終了後に有意に低下する傾向を示した。SPS 群でも同様の傾向が見られたが、有意な差は認められなかった。 rSO_2 は、 SaO_2 、血中ヘモグロビン濃度、脳血流、脳酸素消費量と関連するとの報告がある(Yagi et al., 2017)。本研究においては、SPS 群、PAB 群ともに SaO_2 と脳血流速度には手術前後で明らかな変化は見られなかった。 Hct は両群で手術終了時に高く、これは脳 rSO_2 の低下と相反する結果となった。一方、体温は両群で手術終了時に $1^\circ C$ 弱の上昇を認めた。体温は脳酸素代謝と密接な関係を持ち、中枢温が $1^\circ C$ 上昇すると脳酸素消費量が 6~7 %程度増加するとされる(Finucane et al., 2020)。すなわち、本研究で観察された手術終了時の脳 rSO_2 の低下は、術式の影響ではなく体温上昇が原因となったかもしれない。脳 rSO_2 は、基準値から 20%以上の低下が低酸素性あるいは虚血性脳障害の発生と関連するとの報告がある(Hoffman et al., 2005)。本研究では手術前後での脳 rSO_2 の差は 5~10%程度であり、脳 rSO_2 の変化が与えた臨床的影響は小さいものと考えられるが、術中の体温管理の重要性を示唆する結果となった。

SPS における近赤外分光法の重要性については、過去に 2 つの研究がある(Lamba et al., 2020、Schwartz et al., 2008)。これらの研究では、近赤外分光法は脳 rSO_2 の急激な低下によって、体肺シャントへの血流過

剰や右心系カテーテルによる肺血流障害といったアクシデントを検出できると報告している。

本研究にはいくつかの限界が挙げられる。第一に、本研究は単施設で行われた観察研究の事後解析であり、サンプルサイズも小さい。そのため一般化への可能性の問題が考えられる。第二に、本研究では近赤外分光法として3つの異なる機種を用いた点である。Beer-Lambert法と空間分解分光法で得られたデータは互換可能であると考えられていたが (Szczała et al., 2013; Ziehenberger et al., 2018)、最近になって小児の脳 rSO_2 は近赤外分光法の原理の相違により異なる値を呈するとの報告がなされた (Kubo et al., 2024)。本研究では機種ごとに得られたデータを比較検討していない。この問題点を解決するためには、SPS、PAB それぞれにおいて機種ごとの3群による比較試験が必要となるが、本研究では十分なサンプルサイズが得られなかった。最後に、本研究はSPS、PAB という代表的な姑息的手術における脳循環動態の変化を評価したものであり、同様に肺体血流比が変化する他の先天性心疾患手術でも同様の知見が得られるかはわからない。

結論

SPS、PAB において、手術前後で肺体血流比と酸素化に急激な変化が生じるにも関わらず、手術開始時と終了時の脳血流速度の比較では有意な差は認められなかった。PAB では術後に脳血管抵抗が上昇したが、これは体血流量増加に伴う脳血流量の増加を制限するための生体反応であると考えられた。SPS、PAB ともに rSO_2 は術後に有意に低下し、体温上昇の影響が示唆された。

第 2 章

人工心肺を用いた小児心臓手術における脳循環の変化 と術前チアノーゼの有無の関係性についての検討

緒言

先天性心疾患の種類はきわめて多岐にわたっており、血行動態も複雑である (Jooste et al., 2020)。手術治療においては時に CPB を用い、種々の姑息術や根治術が行われることとなる。その結果として、血行動態は大きく変わり、脳循環にも影響を与える可能性がある。さらに CPB 使用下においては、低灌流、塞栓、炎症、ストレス反応などにより、脳循環を含めた中枢神経系にも大きな影響を与える可能性がある (Jooste et al., 2020)。

ベッドサイドでの脳循環測定法の代表的なものとして TCD があり (Finucane et al., 2020; Milne et al., 2022)、小児の先天性心疾患手術でも、2000 年以前から臨床報告が散見される (Polito et al., 2006)。しかし、手術前後にどのように変化したかを調べた報告は少ない (Finucane et al., 2020)。一方、先天性疾患を有した胎児での脳血管抵抗を超音波装置を用い調べた報告は多数存在するが (Grzyb et al., 2023; Kaltman et al., 2005; Man et al., 2017; Williams et al., 2013; Wójtowicz et al., 2022)、CPB を用いた先天性疾患手術において、脳血管抵抗の動態について調べた報告は極めて少ない (Abdul-Khaliq et al., 2002; Sun et al., 2022)。

最近、CPB を用いた非チアノーゼ型先天性心疾患手術において、TCD による脳血流速度や脳血管抵抗の測定や近赤外分光法を用いた脳 rSO_2 測定を行って、①脳血流速度と脳血管抵抗は、術前に比較して術後低下すること、②生後約 18 ヶ月まで脳血流速度は増加し脳血管抵抗は低下するが、手術前後での変化は成長によらず同様であったこと、③脳 rSO_2 は年齢とともに増加するが、手術前後では変化がなかったことが報告された (Sun et al., 2022)。一般的にチアノーゼ型心疾患はより複雑な心奇形を有し、手術による脳循環動態への影響も大きいことが予想されたが、Sun らの研究ではチアノーゼを呈する症例での調査は無く、チアノーゼ型心疾患でどのような変化が生じるかは不明であった。したが

って本研究では、以前に行われた前向き研究の事後分析を行い、非チアノーゼ型疾患とチアノーゼ型疾患それぞれにおいて手術前後で脳血流速度や脳血管抵抗、脳酸素飽和度がどう変化するか、さらにチアノーゼ型疾患と非チアノーゼ型疾患の間でこれらの値に相違があるか、また成長とともにこれらの値がどのように変化するかを調査した。

方法

本研究は、北海道大学病院倫理委員会の承認（IRB #016-0505）を得て行われた前向き観察研究の事後分析である。本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。この事後分析も北海道大学病院の倫理委員会の承認（IRB #022-0040）を得た。本研究は遡及的な研究であるため、書面によるインフォームドコンセントの必要性は免除された。同意はオプトアウト方式で取得した。オプトアウトは北海道大学病院のホームページ (<http://huhp.hokudai.ac.jp/date/rinsho-johokokai/approval/>) および北海道大学病院麻酔科のホームページ (<http://www.hokudaimasui.jp/research.html>) において、参加を希望しない患者の保護者に案内した。また、UMIN 臨床試験登録システムにも登録された（UMIN000047805）。

(1)対象患者

前向き観察研究（2017年8月10日-2020年12月30日）の登録期間に、CPBを用いて先天性心疾患に対する手術が施行された6歳以下の患者を対象とした。そのうちTCDによる脳循環指標を手術開始時と終了時を含めて2回以上測定した患者を選択した。患者はSaitoらの報告(Saito et al., 2019)に基づき、チアノーゼ型と非チアノーゼ型に分類した。

(2)管理手法

術中管理および集中治療管理は我々の施設の方針に則って行われた。麻酔についてはフェンタニル（15-25 $\mu\text{g/kg}$ ）とミダゾラム（0.2-0.5 mg/kg ）を基本とし、適宜セボフルラン（1-2%）で補った。筋弛緩薬はロクロニウムを用いた。一部の年長児では、レミフェンタニル（0.1-0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ ）を用いた。CPB離脱後の循環作動薬としては、年少児ではエピネフリン、年長児ではドブタミンが主に用いられ、多くの症例でオルプリノンが併用された。

血圧、心電図、経皮的動脈血酸素飽和度の標準的なモニタリングに加え、連続的動脈圧測定と動脈血液ガスサンプリング採取のための大腿動脈カテーテルと、中心静脈圧の測定のための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、定常流の流量は 150ml/min/kg とした。体外循環の回路はヘパリンもしくは高分子ポリマーでコーティングされたものが使用された。低体温体外循環時は α -stat 法で管理した。

TCD 測定には経頭蓋ドップラー超音波検査装置（EZ-DOP、DWL Elektronische Systeme、Sipplingen、Germany）を用いた。2MHz のプローブを右側頭部に置き、中大脳動脈本幹 M1 部で観察される血流速度を測定し脳循環の指標とした。中大脳動脈からの信号は、後退する前大脳動脈血流を伴うように調整された。サンプル・ボリューム、ゲイン、パワーは一定にして、収縮期流速 (V_s)、平均流速 (V_m)、拡張期流速 (V_d) を測定した。

PI は

$$[V_s - V_d] / V_m$$

RI は

$$[V_s - V_d] / V_s$$

で求めた。

脳 rSO_2 は近赤外分光法を用いて測定した。分光計として当初は INVOS 5100C（Somanetics, Troy, MI, USA）を用いた。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。2018 年の後半に、近赤外分光計は ForeSight Elite（CASMED、Irvine、CA、USA）に変更され、次いで NIRO 200NX（浜松ホトニクス、浜松、日本）も併用された。術中の全身管理は、循環・呼吸の安定を優先し、脳 rSO_2 値指向性の管理は行わなかった。脳 rSO_2 は手術を通じて 1 分毎に記録された。mBP、CVP、体温も同時に 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 、 $PaCO_2$ 、Hct を測定した。

(3)統計解析

主要アウトカムとして、チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれの患者において、手術開始時と終了時の TCD 指標 (V_s 、 V_m 、 V_d 、PI、RI) をウイルコクソンの符号順位和検定を用いて比較した。CPB を用い

て SPS を施行した患者の手術開始前の V_m の標準偏差は 10cm/s (Kussman et al., 2007)であった。よってサンプルサイズが 40 以上の場合、95%の信頼区間は 3.1cm/s 以下となる。

副次アウトカムの 1 番目として、チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれの患者において、手術開始時と終了時の脳 rSO_2 をウイルコクソンの符号順位和検定を用いて比較した。さらに機種別にその変化を比較した。また、手術開始時と終了時それぞれにおいて、脳 rSO_2 を機種間でクラスカルワリス検定を用いて比較し、有意差がある場合は Steel-Dwass 検定を用いて多重比較を行った。副次アウトカムの 2 番目として、手術前後それぞれにおいてチアノーゼ型と非チアノーゼ型の間で TCD 指標と脳 rSO_2 がどのように異なるか、マンホイットニ検定を用いて比較した。

最後にチアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれの患者において、TCD 指標と脳 rSO_2 が成長に伴いどのように変化するかを散布図を用いて観察した。年齢により相違が見られる場合、その年齢で区分けして TCD 指標と脳 rSO_2 の手術前後での比較をウイルコクソンの符号順位和検定を用いて行った。

TCD 測定に最も近い時点での生理学的指標 (mBP、CVP、体温、 SaO_2 、 $PaCO_2$ 、Hct、 FIO_2) も、ウイルコクソンの符号順位和検定を用いて手術前後で比較した。

値は中央値 (四分位範囲) で表した。統計分析は EZR version1.68 (自治医科大学埼玉医療センター、埼玉)を使用した。なお、EZR は R の日本語グラフィカルユーザーインターフェースである。P 値 < 0.05 を統計的に有意とした。

結果

(1)対象患者と手術前後の生理学的指標

前向き観察研究中に登録された、CPB を用いて先天性心疾患に対する手術を施行した 6 歳以下の患者は 146 名であった。そのうち 6 名では TCD が施行されず、44 名は手術終了時点の TCD 測定が適切に記録されなかった。結果、手術開始時と終了時の少なくとも 2 点で TCD を用いた脳循環指標が記録された患者は 96 名であった。チアノーゼ型を呈した患者は 47 名、非チアノーゼ型は 49 名であった。その内訳と両群の手術前後の生理学的指標を表 5 と表 6 に示す。術後 1 か月以内に明らかな神経学的異常を呈した患者はいなかった。

表 5 患者の内訳

	Cyanosis	non Cyanosis
Patient number	47	49
Age (months)	15 (4, 24)	7 (4, 28)
Weight (kg)	8.8 (5.3, 10.9)	6.7 (5.0, 11.2)
Male:female	29:18	28:21
Surgery time (min)	277 (226, 369)	177(151, 235)
Anesthesia time (min)	426 (352, 488)	299(264, 364)
CPB time (min)	149 (105, 192)	96(72, 133)
Aorta clamp time (min)	33 (0, 78)	55(35, 82)
Management of body temperature during CPB		
>36°C	4	8
33.0 - 35.9°C	23	26
28.0 – 32.9°C	16	12
<27.9°C	4	3
Diagnosis		
Abnormal origin of coronary artery		2
Atrial septal defect		14
Atrioventricular septal defect		12
Coarctation complex		1
Double outlet right ventricle	6	
Ebstein's anomaly	3	
Hypoplastic left heart syndrome	3	
Mitral stenosis		1
Mitral regurgitation		1
PAPVC		1
Pulmonary artery stenosis		1
Pulmonary atresia	12	
Single left ventricle	3	
Tetralogy of Fallot	9	
Transposition of great arteries	6	
Truncus arteriosus communis	1	
Tricuspid arteriosus	4	
Ventricle septal defect		16

Near infrared spectroscopy used

ForeSight Elite	13	23
INVOS 5100S	17	13
NIRO 200NX	17	13

PAPVC: partial anomalous pulmonary venous connection

表 6 チアノーゼ型と非チアノーゼ型それぞれにおける手術開始時と終了時の生理学的指標の比較

	Start of surgery	End of surgery	<i>P</i> value
Cyanosis			
mBP (mmHg)	48 (44, 55)	53 (48, 58)	<0.05
CVP (mmHg)	7 (5, 9)	12 (9, 15)	<0.05
BT (°C)	36.9 (36.4, 37.2)	36.8 (36.4, 37.5)	0.70
PaCO ₂ (mmHg)	38 (37, 42)	40 (37, 42)	0.86
SaO ₂ (%)	89.0 (82.9, 93.1)	99.2 (84.0, 99.6)	<0.05
FIO ₂	0.58 (0.39, 0.61)	0.95 (0.86, 0.98)	<0.05
Hct (%)	37.9 (35.3, 43.3)	41.0 (38.6, 45.8)	<0.05
Non cyanosis			
mBP (mmHg)	51 (48, 60)	57 (53, 64)	0.06
CVP (mmHg)	6 (4, 9)	7 (5, 10)	<0.05
BT (°C)	36.6 (36.1, 37.0)	36.9 (36.5, 37.2)	<0.05
PaCO ₂ (mmHg)	39 (37, 43)	39 (37, 42)	0.35
SaO ₂ (%)	98.7 (97.0, 99.4)	99.3 (98.9, 99.8)	<0.05
FIO ₂	0.29 (0.23, 0.46)	0.90 (0.60, 0.98)	<0.05
Hct (%)	33.8 (31.5, 36.3)	39.3 (38.3, 41.7)	0.06

非チアノーゼ型の CVP は n=48

BT: body temperature

(2)主要評価項目：チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれの患者における手術開始時と終了時の TCD 指標

チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれの患者において、手術開始時と終了時の、TCD 指標 (Vs、Vm、Vd、PI、RI) をウイルコクソンの符号順位和検定を用いて比較した結果を表 7 と図 2 に示す。チアノーゼ型と非チアノーゼ型とも、脳血流速度指標である Vs、Vm、Vd は

概ね術後に有意に低下した。一方、血管抵抗指標 PI、RI は有意に上昇した。

(3)副次評価項目①：チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれの患者における手術開始時と終了時の脳 rSO₂ および機種間での比較

手術開始時と終了時の脳 rSO₂ の変化を表 7 と図 2 に示す。チアノーゼ型、非チアノーゼ型とも有意な変化を示さなかった。脳 rSO₂ の機種間での比較を表 8 に示す。いずれも有意な変化を示さなかったが、NIRO 200NX では手術後に低下する傾向を示した。3 群間の比較の結果を図 3 に示す。非チアノーゼ型の手術開始時と終了時において群間の統計学的有意差が確認され、多重比較では NIRO 200NX が ForeSight Elite より有意に低値を示した。

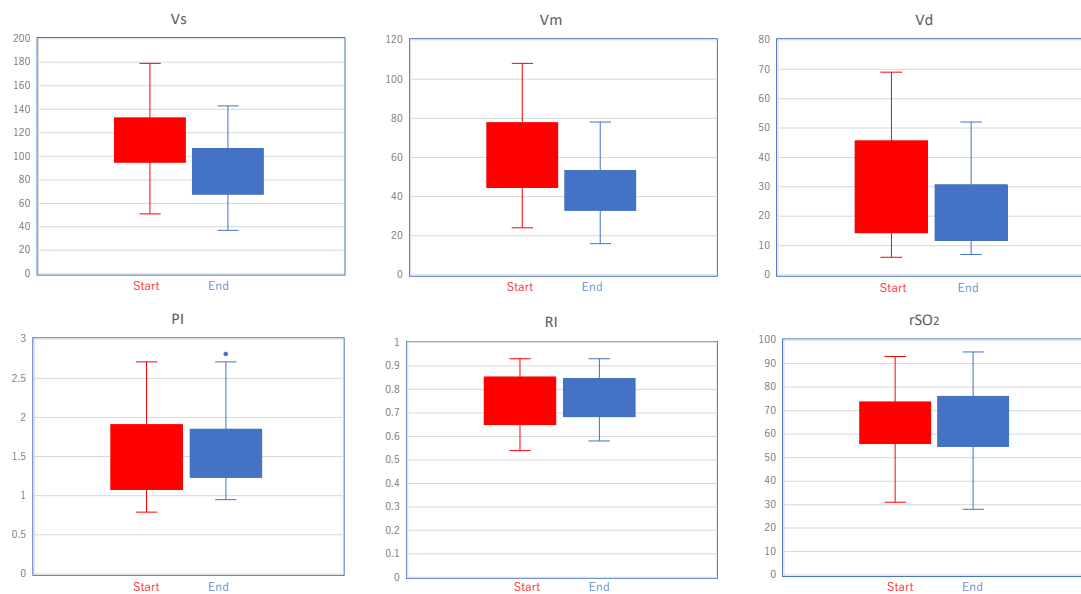
表 7 チアノーゼ型と非チアノーゼ型のそれぞれにおける手術開始時と終了時の TCD 指標および脳 rSO₂ の比較

	Start of surgery	End of surgery	<i>P</i> value
Cyanosis			
Vs	112 (96, 133)	90 (68, 106)	<0.05
Vm	59 (45, 78)	40 (33, 53)	<0.05
Vd	30 (15, 46)	18 (12, 31)	<0.05
PI	1.30 (1.08, 1.90)	1.47 (1.24, 1.86)	<0.05
RI	0.71 (0.65, 0.85)	0.75 (0.69, 0.85)	0.16
rSO ₂ (%)	69 (56, 74)	70 (55, 76)	0.45
Non cyanosis			
Vs	103 (78, 130)	87 (71, 116)	<0.05
Vm	58 (42, 82)	42 (32, 59)	<0.05
Vd	34 (23, 54)	20 (13, 33)	<0.05
PI	1.19 (0.96, 1.40)	1.55 (1.43, 1.78)	<0.05
RI	0.67 (0.60, 0.73)	0.76 (0.71, 0.82)	<0.05
rSO ₂ (%)	71 (63, 78)	73 (63, 80)	0.51

表 8 チアノーゼ型と非チアノーゼ型それぞれにおける手術開始時と終了時の機種別の rSO_2 値と比較

	Start of surgery	End of surgery	<i>P</i> value
Cyanosis			
ForeSight Elite	72 (62, 74)	74 (57, 81)	0.58
INVOS 5100S	62 (53, 74)	70 (56, 78)	0.14
NIRO 200NX	68 (64, 71)	63 (52, 74)	0.37
Non cyanosis			
ForeSight Elite	77 (67, 78)	75 (71, 83)	0.31
INVOS 5100S	73 (65, 81)	76 (66, 80)	0.67
NIRO 200NX	63 (56, 70.5)	60 (57, 63)	0.72

a



b

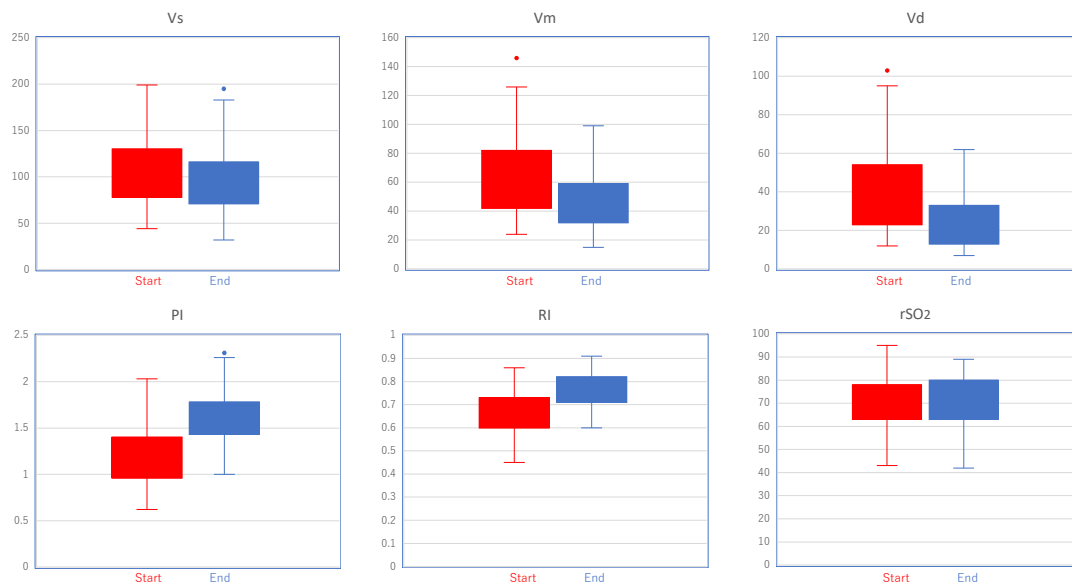
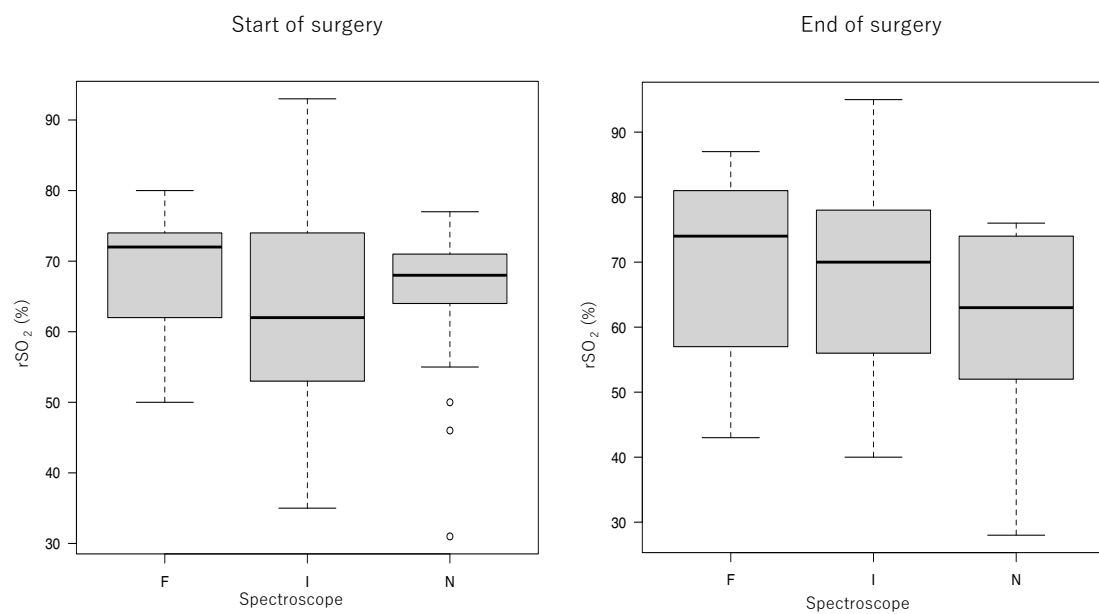


図 2 チアノーゼ型、非チアノーゼ型それぞれにおける手術開始時と終了時の TCD 指標と脳 rSO₂

a:チアノーゼ型、b:非チアノーゼ型、Start：手術開始時、End：手術終了時

Vs、Vm、Vd の縦軸の単位は cm/s、rSO₂ の単位は%

a



b

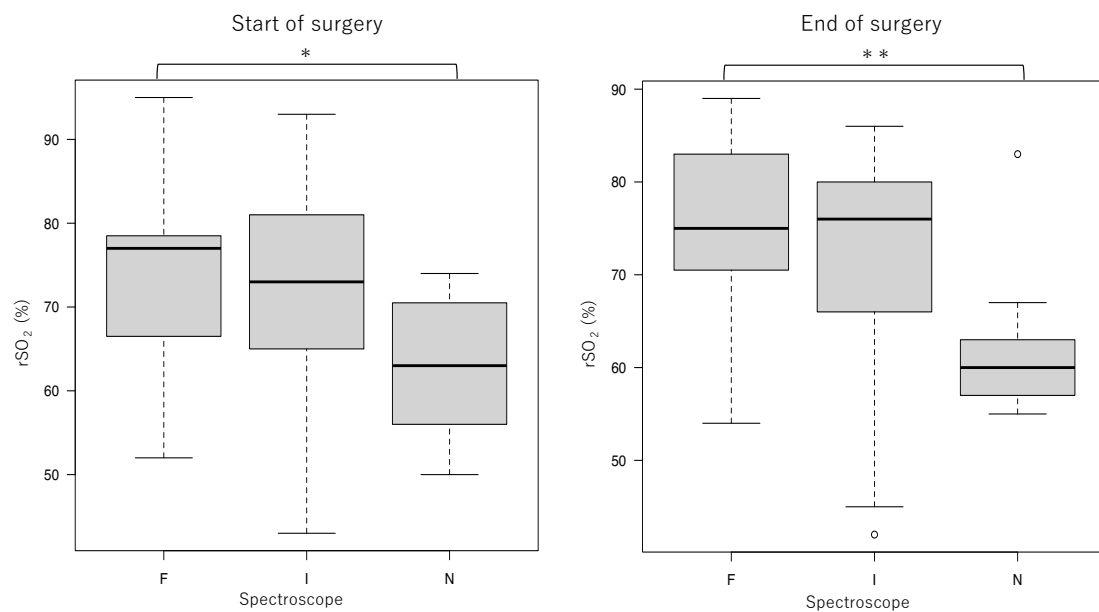


図 3 チアノーゼ型と非チアノーゼ型それぞれにおける手術開始時と終了時の脳 rSO₂ の機種別の比較

a.チアノーゼ型、b.非チアノーゼ型

Spectroscope の F、I、N はそれぞれ ForeSight Elite、INVOS 5100S、NIRO 200NX

* $P < 0.05$ 、 ** $P < 0.001$

(4)副次評価項目②：チアノーゼの有無が TCD 指標と脳 rSO₂ に与える影響

チアノーゼ型と非チアノーゼ型の間で TCD 指標と脳 rSO₂ がどのように異なるかを検討した結果を表 9 に示す。手術開始時、脳血流速度指標には有意差はなかったが、チアノーゼ型で血管抵抗指標は有意に高かった。一方、手術終了時には脳血流速度指標、血管抵抗指標ともに両群間で有意差を認めなかった。

表 9 チアノーゼ型と非チアノーゼ型の間における TCD 指標と脳 rSO₂ の比較

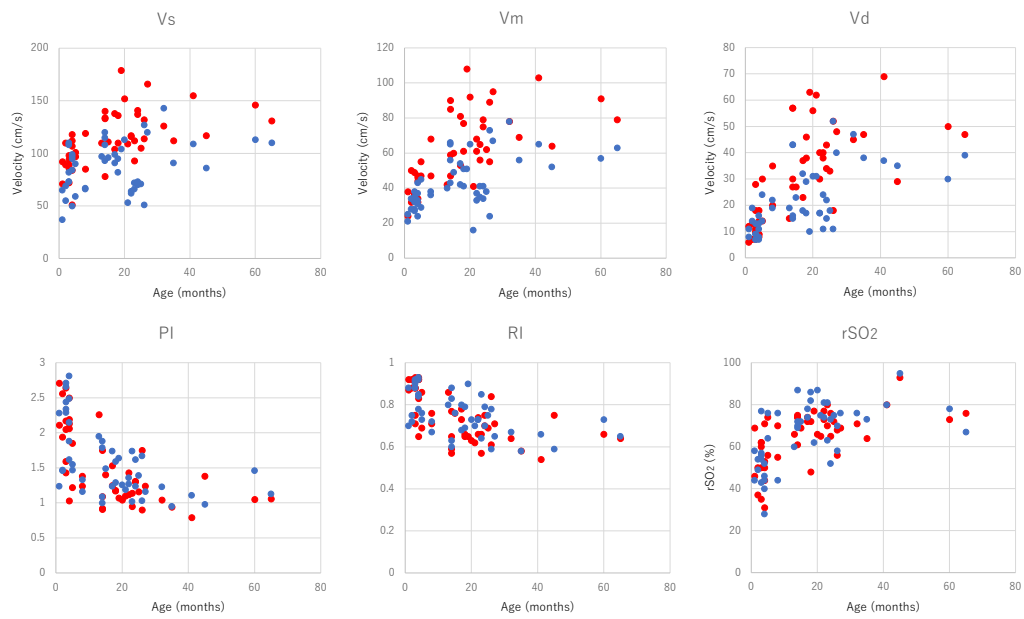
	Cyanosis	Non cyanosis	<i>P</i> value
Start of surgery			
Vs	112 (96, 133)	103 (78, 130)	0.54
Vm	59 (45, 78)	58 (42, 82)	0.52
Vd	30 (15, 46)	34 (23, 54)	0.06
PI	1.30 (1.08, 1.90)	1.19 (0.96, 1.40)	<0.05
RI	0.71 (0.65, 0.85)	0.67 (0.60, 0.73)	<0.05
rSO ₂ (%)	69 (56, 74)	71 (63, 78)	<0.05
End of surgery			
Vs	90 (68, 106)	87 (71, 116)	0.16
Vm	40 (33, 53)	42 (32, 59)	0.19
Vd	18 (12, 31)	20 (13, 33)	0.37
PI	1.47 (1.24, 1.86)	1.55 (1.43, 1.78)	0.82
RI	0.75 (0.69, 0.85)	0.76 (0.71, 0.82)	0.93
rSO ₂ (%)	70 (55, 76)	73 (63, 80)	<0.05

(5)副次評価項目③：成長と脳循環の関係

図 4 に年齢と TCD 指標と脳 rSO₂ の関係の散布図を示す。脳血流速度指標はチアノーゼ型と非チアノーゼ型ともに生後 20 か月あたりまで増加し、その後は平衡となる傾向を認めた。一方、脳血管抵抗は成長に伴って低下し、その低下はチアノーゼ型でより大きかった。Sun らの報告同様(Sun et al., 2022)、児を生後 18 か月までとそれ以上の 2 群にわけ、手術前後で TCD 指標と脳 rSO₂ の変化をみた結果を表 10 に示す。その結果、生後 18 か月未満群、生後 18 か月以上群どちらにおいてもチアノーゼ型と非チアノーゼ型ともに脳血流速度の指標は概ね低下し、血

管抵抗は 18 か月未満のチアノーゼ型以外で上昇し、脳 rSO₂ は有意な変化はないという、全年齢の検討と同様の結果になった。

a



b

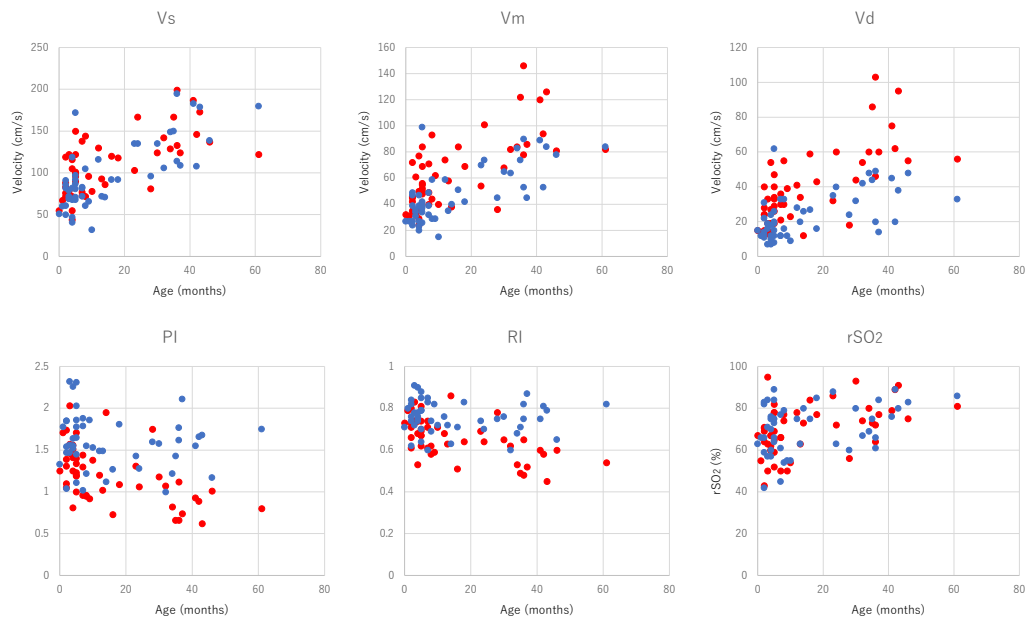


図 4 チアノーゼ型と非チアノーゼ型それぞれにおける月齢と TCD 指標および脳 rSO₂ の関係を示した散布図

a:チアノーゼ型、b:非チアノーゼ型

赤：手術開始時の値、青：手術終了時の値

表 10 チアノーゼ型と非チアノーゼ型それぞれにおける月齢 18 ヶ月以下群とそれ以上の 2 群間の TCD 指標と脳 rSO₂ の変化

	Start of surgery	End of surgery	<i>P</i> value
Cyanosis			
≤ 18 months old (n=28)			
Vs	101 (88, 114)	90 (69, 98)	<0.05
Vm	47 (37, 59)	37 (31, 44)	<0.05
Vd	18 (11, 30)	16 (11, 20)	<0.05
PI	1.59 (1.24, 2.14)	1.62 (1.43, 2.28)	0.37
RI	0.78 (0.71, 0.88)	0.79 (0.72, 0.88)	0.83
rSO ₂ (%)	62 (50, 71)	58 (48, 75)	0.82
19 - 72months old (n=19)			
Vs	126 (113, 144)	86 (68, 112)	<0.05
Vm	75 (63, 90)	51 (36, 64)	<0.05
Vd	45 (36, 51)	30 (17, 38)	<0.05
PI	1.10 (1.04, 1.27)	1.24 (1.12, 1.43)	<0.05
RI	0.66 (0.63, 0.71)	0.70 (0.65, 0.74)	<0.05
rSO ₂ (%)	72 (67, 77)	75 (69, 79)	0.34
Non cyanosis			
≤ 18 months old (n=34)			
Vs	92 (75, 118)	76 (67, 90)	<0.05
Vm	50 (39, 67)	37 (28, 42)	<0.05
Vd	29 (19, 38)	16 (12, 24)	<0.05
PI	1.28 (1.06, 1.46)	1.55 (1.47, 1.84)	<0.05
RI	0.71 (0.63, 0.74)	0.76 (0.72, 0.82)	<0.05
rSO ₂ (%)	67 (60, 74)	71 (60, 76.8)	0.13
19 - 72months old (n=15)			
Vs	137 (124, 167)	135 (112, 165)	0.74
Vm	84 (80, 111)	74 (59, 84)	<0.05
Vd	60 (50, 69)	38 (28, 45)	<0.05
PI	0.93 (0.77, 1.10)	1.58 (1.36, 1.67)	<0.05
RI	0.6 (0.53, 0.65)	0.75 (0.71, 0.80)	<0.05
rSO ₂ (%)	77 (73, 84)	76 (67, 84)	0.20

考察

CPB を用いて先天性心疾患に対する手術を施行した 6 歳以下の患者において、チアノーゼ型でも非チアノーゼ型同様、手術開始時と比較して、手術終了時において脳血流速度は低下した。一方、脳 rSO₂ は変化しなかった。手術開始時と終了時のチアノーゼ型と非チアノーゼ型の脳血流速度には有意差は認めなかった。非チアノーゼ型同様、チアノーゼ型でも生後 20 か月前後まで成長に伴い脳血流速度と脳酸素飽和度は増加したが、手術前後の変化は年齢によらず一様であった。

チアノーゼ型でも非チアノーゼ型と同様に、手術開始時と比較して手術終了時において脳血流速度は低下した。一方、CPB を用いない姑息術では、手術終了時と開始時の脳血流速度には有意な変化を示さなかった (Takeda et al., 2023)。すなわちこの血流量変化には CPB が影響していると考えられる。CPB では血液が人工血管に接することにより微小循環での様々な生化学的反応を惹起し、全身の炎症反応を起こす (Ferreira et al., 2023)。そのひとつに、血管麻痺症候群 (Vasoplegic syndrome) があり、CPB 施行中や離脱後に、体血管抵抗の低下に伴う血圧低下を来し、組織低灌流を引き起こす可能性がある (Ferreira et al., 2023)。一方、CPB を用いた成人の開心術で CPB 前後の脳血流量を TCD と Kety-Schmidt 法の 2 つの方法で測定した研究では、両者の測定法とも CPB 前と比較して CPB 後に脳血流量は増加した (Nuttall et al., 1996)。常温下 CPB において回路のヘパリンコーティングの有無による脳血流速度の相違を見た論文では、ヘパリンコーティングが無い場合、CPB 後に血清 sC5b-9 で評価した補体活性が増加し、脳血流速度も有意に増加した (Baufreton et al., 2011)。一方、ヘパリンコーティングがなされていると補体活性は有意な変化を示さず、脳血流速度の低下も認めなかった。以上から、成人では CPB の回路の組成等がその後の脳血流量に影響を及ぼす可能性はあるものの、CPB 後に低下するという報告は見つけられなかった。

一方で小児においては、Sun らの報告 (Sun et al., 2022) 以外にも、非チアノーゼ疾患である心室中隔欠損症を有した乳児患者に対する 32-5 度の軽度低体温での CPB を用いた手術において、手術前と比較して、手術後に脳血流速度は低下したとの報告がある (Wang et al., 2010)。今回の検討ではチアノーゼ疾患でも同様に低下しており、過去の報告も併せて鑑みると、小児では CPB 自体がその後の脳血流量低下を引き起こす可能性も否定できない。

CPB 以外の影響で原因として考えられるのは、Hct の上昇である (Patel et al., 2020)。Hct の上昇は脳血管抵抗を増大させ、結果的に脳血流量を低下させうる。今回の検討ではチアノーゼと非チアノーゼ両群ともに Hct は手術後に増加しており、脳血管抵抗も両群で増加した。脳血管抵抗は、Wang らの報告では本研究と同様に増加したが (Wang et al., 2010)、Sun らの報告では逆に低下した (Sun et al., 2022)。この相違の理由については不明である。

また、手術による血行動態の変化も原因として考えられる。非チアノーゼ型では、手術によって左→右シャントが減少し体血流量が増加する。その結果による心拍出量の増加は、脳血流増加をもたらす可能性がある (Patel et al., 2020)。それに対し、脳血管抵抗が増加したことで脳血流量増加を抑制した可能性がある。一方でチアノーゼ型では手術によりチアノーゼが改善され、CPB 後には全身の酸素化改善が見られている。血液の酸素化が改善しているならば脳血流量が減少しても同様の脳酸素代謝が得られることになる。つまり、脳血流量低下が酸素化改善に対する反応であると考えると理にかなっている。そして何よりも重要なのは、脳 rSO₂ が手術前後で有意な変化を生じていないことである。換言すれば、CPB 後に脳血流量が低下しても、脳循環にとっては合目的的な変化の結果ととらえられるかもしれない。

手術開始時のチアノーゼ型と非チアノーゼ型の脳血流速度には有意差は認めなかったが、脳血管抵抗は前者で有意に高かった。先天性心疾患を有した胎児の脳血管抵抗を測定した過去の報告では、右心系に閉塞のある胎児 (Kaltman et al., 2005) や、肺動脈閉鎖の胎児 (Man et al., 2017) で脳血管抵抗は高いとされている。逆に、左心低形成 (Kaltman et al., 2005) や大動脈に狭窄 (Man et al., 2017) のある胎児では、脳血管抵抗は低い。前者では肺動脈以前の閉塞によって卵円孔を介した右→左シャント血流量が多くなり、それに応じて脳血流量が増加するため、脳血流の急激な増大を抑制するために脳血管抵抗が高まる。後者ではその逆で、脳血流量維持のため脳血管抵抗が低くなる可能性が推測されている。今回の私たちの研究でも、チアノーゼを呈した児において、右心系の循環が障害されている患者が多かった。出生後も、胎児期の影響が残存しているのかもしれない。さらに特記すべきは、こういった脳血管抵抗の調整の結果、チアノーゼ型と非チアノーゼ型で脳血流速度にほぼ差がなかったと示されたことである。手術終了時も、チアノーゼ型と非チアノーゼ型の脳血流速度には有意差を認めず、さらに非チアノ

ーゼ型では手術後に体血流量の増加を受けて脳血管抵抗が増大するため、脳血管抵抗の有意差もなくなった。

脳血流速度の年齢による変化では、チアノーゼ型、非チアノーゼ型ともに生後 20 か月ぐらいまでは増加傾向を認めた。主に非チアノーゼ型をまとめた Sun らの報告(Sun et al., 2022)でも 18 か月あたりで平衡になるとされており、本研究も同様の結果であった。実際、心臓疾患のない小児でも 1-3 歳程度で平衡になるとの報告があり(Polito et al., 2006)、小児の成長による通常の変化を反映しているのかもしれない。血管抵抗は成長に伴い低下し、その低下はチアノーゼ型でより顕著であった。これは生下時の高い脳血管抵抗が成長とともに正常化していった結果かもしれない。手術前後の脳血流速度指標を生後 18 か月以下と以上のそれぞれで比較したところ、その傾向は一定していた。血流速度や血管抵抗が成長とともに変化しても、手術や CPB によって生じる影響は変わらないのかもしれない。手術前の脳 rSO₂ も、Sun らの報告(Sun et al., 2022)と同様に年齢とともに増加した。心臓疾患や脳疾患のない小児において成長による脳 rSO₂ を比較した報告でも、乳児と比較して幼児でより高値となる(Kubo et al., 2024)。すなわち、これも小児の成長による通常の変化を反映しているのかもしれない。

本研究の限界としてまず挙げられるのは、手術開始時と終了時の 2 点のみの評価であり、手術中の変化は検討されていない点である。実際には CPB 中も測定・記録は行われたが、測定時間が一定ではなかった。たとえば CPB 中の体温管理の相違によって CPB 中の脳血流量が大きく異なり、それが CPB 後にもなお影響を与えるという報告もある(Abdul-Khaliq et al., 2002)。本研究での CPB 中の体温管理は軽度から中等度の低体温であり、チアノーゼ型と非チアノーゼ型で大きな相違は見られなかった。手術中の循環動態の変動に伴う脳循環のダイナミックな変化を捉えるためには TCD の持続モニタリングが有用であると考えられる。成人を対象とした TCD の固定プローブは存在するが、新生児や乳児用のデバイスは一般的ではない。また、本研究においては手術終了時に呼吸・循環が安定しないことから TCD 測定を断念せざるを得なかった症例が含まれたが、持続モニタリングが可能となればそのような症例に対してもより精度の高い神経学的管理の一助となりうる。

次に、本研究では予後との関係を見ていない。手術後の脳血流速度が 1 年後の神経学的予後と関係しているとする報告がある(Cheng et al., 2014)。また、単心室の胎児において脳血管抵抗が生後 14 か月後の神経学的予後と関係しているという報告もある(Williams et al., 2013)。本

研究では術後1か月の間に明らかな神経合併症を呈した児はおらず、いわゆる予後良好群での解析であったが、チアノーゼ型と非チアノーゼ型で脳血流速度や脳血管抵抗はほぼ同様の変化を示した。別の見方をすれば、この変化と逸脱した変化を呈した場合は、何らかの異常が生じている可能性がある。今後、これらのTCD指標と予後との関係をより一層明らかにしていく必要がある。一方、小児の脳rSO₂は、近赤外分光法の原理の相違により異なる値を呈することが報告されている(Kubo et al., 2024)。今回の機種別の検討でもその値に有意差が見られ、変化も一様ではなかった。実際、小児心臓手術で近赤外分光法により予後を評価できるかどうか、一定の見解が得られていない(Zaleski et al., 2020)。以上を考えると、小児心臓手術での脳循環評価ではTCDをより積極的に用いるべきかもしれない。

結論

CPBを用い先天性心疾患に対する手術を施行した6歳以下の患者において、チアノーゼ型でも非チアノーゼ型同様、手術終了時に脳血流速度は低下した。一方、脳rSO₂は変化しなかった。チアノーゼ型、非チアノーゼ型ともに生後20か月前後まで成長に伴い脳血流速度と脳rSO₂は増加したが、手術前後の変化は年齢によらず一様であった。小児心臓手術における脳血流速度や脳血管抵抗の変化をモニタリングすることの有用性、特に予後評価ができるかどうかについては、今後更なる検討が必要である。

総括

1. 本研究は以下を明らかにした。

- (1) 先天性心疾患に対して SPS を施行された小児患者では、手術前後で脳血流速度や脳血管抵抗に有意な変化を認めなかった。PAB を施行された小児患者では、術後に脳血管抵抗が上昇したが脳血流速度には有意な変化を認めなかった。
- (2) SPS、PAB どちらにおいても脳 rSO₂ は術後に低下したが、臨床的影響を与えるほどの変化ではなかった。
- (3) CPB を用いて先天性心疾患に対する手術を施行した 6 歳以下の患者では、術前のチアノーゼの有無に関わらず、手術開始時と比較して手術終了時に脳血流速度は低下した。一方、脳 rSO₂ は変化しなかった。
- (4) 手術開始時において、チアノーゼ型と非チアノーゼ型の脳血流速度には差は認めなかったが、脳血管抵抗は前者で有意に高かった。
- (5) チアノーゼの有無に関わらず、生後 20 か月前後まで、成長に伴い脳血流速度指標と脳 rSO₂ は増加した。
- (6) 6 歳以下の小児に対する近赤外分光法の機種別比較では、NIRO 200NX で低い脳 rSO₂ が測定された。

2. 本研究で得られた知見の意義は以下のように考える。

第 1 章では、先天性心疾患を有する小児患者に対する SPS、PAB が脳循環動態に与える影響を明らかにした。SPS で手術前後に脳血流速度、脳血管抵抗ともに有意な変化を認めなかったことは、体血圧を高く保つ循環管理が脳循環の維持にとって有効である可能性を示した。PAB では術後に脳血管抵抗が上昇したが、これは体血流量増加に伴う脳血流量の増加を制限するための生体反応であり、その結果として脳血流速度が術前と同等に保たれていると考えられた。SPS、PAB ともに脳 rSO₂ は術後に有意に低下し、体温上昇の影響が示唆された。この結果は、脳循環の観点から術中体温管理の重要性を示す新たな知見となった。

第 2 章では、先天性心疾患を有する小児患者に対する CPB を用いた手術において、術後に脳血流速度が低下し、それにも関わらず脳 rSO₂ が一定に保たれるという新たな知見が明らかになった。また、第 1 章での限界で挙げられた近赤外分光法の機種ごとの比較を行うことによって、小児患者において空間分解分光法を用いた NIRO 200NX では Beer-Lambert 法を用いた他機種と比較し低値を呈する傾向があり、また機種

ごとに rSO_2 の変化が一様でないことが示された。小児心臓手術での脳循環評価における TCD の相対的有効性を示唆するものであり、周術期中枢神経障害の抑制に繋がるものと期待される。

3. 今後の展望と課題

先天性心疾患に対する小児心臓手術は、手術そのものに加え、周術期管理も極めて難易度が高く、ごく限られた施設でのみ行われる。手術による循環動態のダイナミックな変化や CPB が全身に与える影響は未だに解明されていない部分が多く、特に脳循環への影響はほとんどわかっていない。しかし、小児心臓手術において中枢神経障害は代表的かつ最も重篤な合併症の一つであり、それを回避するための適切な介入を導き出すためには、周術期の脳循環の変化をより詳細に検討する必要がある。本研究において、姑息的手術による循環動態の変化や CPB によって脳循環にもたらされる変化が明らかになったと同時に、輸血療法や心血管作動薬の使用、さらには体温管理といった介入が脳への酸素供給に与える影響も示された。一方で、本研究では術後に明らかな神経学的合併症を呈した患者がおらず、脳循環指標と臨床転帰の関係性についてはさらなる検討が必要である。

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、御指導を賜りました指導教員の森本裕二教授に心より感謝申し上げます。北海道大学麻酔科の干野晃嗣先生には折々で御助言をいただきました。また、御協力をいただきました北海道大学病院心臓血管外科の皆様、麻酔科の皆様にも厚い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

Abdul-Khaliq H, Uhlig R, Böttcher W, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, and Lange PE. (2002). Factors influencing the change in cerebral hemodynamics in pediatric patients during and after corrective cardiac surgery of congenital heart diseases by means of full-flow cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 17, 179-185

Al-Rawi PG and Kirkpatrick PJ. (2006). Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 37, 2720-5

Baufreton C, Pinaud F, Corbeau JJ, Chevailler A, Jolivot D, Ter Minassian A, Henrion D, and de Bruux JL. (2011). Increased cerebral blood flow velocities assessed by transcranial Doppler examination is associated with complement activation after cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 26, 91-98

Cheng HH, Wypij D, Laussen PC, Bellinger DC, Stopp CD, Soul JS, Newburger JW, and Kussman BD. (2014) Cerebral blood flow velocity and neurodevelopmental outcome in infants undergoing surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 98, 125-132

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.

Ferreira LO, Vasconcelos VW, Lima JS, Vieira Neto JR, da Costa GE, Esteves JC, de Sousa SC, Moura JA, Santos FRS, Leitão Filho JM, Protásio MR, Araújo PS, Lemos C, Resende KD, and Lopes DCF. (2023). Biochemical Changes in Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: New Insights. *J Pers Med* 13, 1506

Finucane E, Jooste E, and Machovec KA. (2020). Neuromonitoring Modalities in Pediatric Cardiac Anesthesia: A Review of the Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 34, 3420-3428

Hoffman GM, Ghanayem NS, and Tweddell JS. (2005). Noninvasive assessment of cardiac output. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 12-21

Jooste EH, Machovec KA, and Greeley WJ. (2020). Anesthesia for pediatric surgery. In: Gropper, M.A. (ed) *Miller's Anesthesia*. Elsevier, Philadelphia, pp 2459-2512

Kaltman JR, Di H, Tian Z, and Rychik J. (2005). Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25, 32-36

Kubo Y, Itosu Y, Kubo T, Saito H, Okada K, Ito YM, and Morimoto Y. (2024). Cerebral oxygenation saturation in childhood: difference by age and comparison of two cerebral oximetry algorithms. *J Clin Monit Comput* 38, 639-648

Kussman BD, Gauvreau K, DiNardo JA, Newburger JW, Mackie AS, Booth KL, del Nido PJ, Roth SJ, and Laussen PC. (2007). Cerebral perfusion and oxygenation after the Norwood procedure: comparison of right ventricle-pulmonary artery conduit with modified Blalock-Taussig shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 648-655

Lamba A, Joshi RK, Joshi R, and Agarwal N. (2020). Near-infrared spectroscopy: An important tool during the blalock-taussig shunt. *Ann Card Anaesth* 23, 92-94

Man T, He Y, Zhao Y, Sun L, Liu X, and Ge S. (2017). Cerebrovascular hemodynamics in fetuses with congenital heart disease. *Echocardiography* 34, 1867-1871

Milne B, Gilbey T, Gautel L, and Kunst G. (2022). Neuromonitoring and Neurocognitive Outcomes in Cardiac Surgery: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 36, 2098-2113

Nuttall GA, Cook DJ, Fulgham JR, Oliver WC, Jr., and Proper JA. (1996). The relationship between cerebral blood flow and transcranial Doppler blood flow velocity during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg* 82, 1146-1151

Patel PM, Drummond JC, and Lemkuil BP. (2020). Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetic Drugs. In: Gropper, M.A. (ed) *Miller's Anesthesia*. Elsevier, Philadelphia, pp 294-332

Polito A, Ricci Z, Di Chiara L, Giorni C, Iacoella C, Sanders SP, and Picardo S (2006). Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: the role of transcranial Doppler--a systematic review of the literature. *Cardiovasc Ultrasound* 4, 47

Rhee CJ, da Costa CS, Austin T, Brady KM, Czosnyka M, and Lee JK. (2018). Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatric research* 84, 602-610

Saito J, Takekawa D, Kawaguchi J, Suganuma T, Konno M, Noguchi S, Tokita T, Hashiba E, and Hirota K. (2019). Preoperative cerebral and renal oxygen saturation and clinical outcomes in pediatric patients with congenital heart disease. *J Clin Monit Comput* 33, 1015-1022

Schwartz JM, Vricella LA, Jeffries MA, and Heitmiller ES. (2008). Cerebral oximetry guides treatment during Blalock-Taussig shunt procedure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22, 95-97

Sun L, Zhang K, Chen H, Ji W, Huang Y, Zhang M, and Zheng J. (2022). Age-Related Changes in Cerebral Hemodynamics in Children Undergoing Congenital Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 36, 1617-1624

Szczapa T, Karpiński Ł, Moczko J, Weindling M, Kornacka A, Wróblewska K, Adamczak A, Jopek A, Chojnacka K, and Gadzinowski J. (2013). Comparison of cerebral tissue oxygenation values in full term and preterm newborns by the simultaneous use of two near-infrared spectroscopy devices: an absolute and a relative trending oximeter. *J Biomed Opt* 18, 87006

Takeda Y, Yamamoto M, Hoshino K, Ito Y, Kato N, Wakasa S, and Morimoto Y. (2023) Changes in Cerebral Hemodynamics During Systemic Pulmonary Shunt and Pulmonary Artery Banding in Infants with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 44, 695-701.

Takeda Y, Hoshino K, Yamamoto M, Morimoto Y.(2024). Changes in Cerebral Hemodynamics During Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass for Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. DOI: 10.1007/s00246-024-03727-y

Teraï M, Niwa K, Nakazawa M, Tatsuno K, Segami K, Hamada H, Kohno Y, Oki I, and Nakamura Y. (2002). Mortality from congenital cardiovascular malformations in Japan, 1968 through 1997. *Circ J* 66, 484–488.

Votava-Smith JK, Statile CJ, Taylor MD, King EC, Pratt JM, Nelson DP, Michelfelder EC (2017). Impaired cerebral autoregulation in preoperative newborn infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 154, 1038-1044

Wang W, Bai SY, Zhang HB, Bai J, Zhang SJ, and Zhu DM. (2010). Pulsatile flow improves cerebral blood flow in pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 34, 874-878

Williams IA, Fifer C, Jaeggi E, Levine JC, Michelfelder EC, and Szwast AL. (2013). The association of fetal cerebrovascular resistance with early neurodevelopment in single ventricle congenital heart disease. *Am Heart J* 165, 544-550.e541

Wójtowicz A, Ochoda-Mazur A, Mroczek T, Huras H, and Włoch A. (2022). Near-Term Cerebroplacental Doppler, Heart Morphology, and Neonatal Biometry in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *J Ultrasound Med* 41, 2087-2096

Yadav AM, ASSADI AR, and KUDUMULA KN. (2024). Neurological Complications Following Pediatric Congenital Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Asian J Pharm Clin Res* 17, 147-152.

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

Yamamoto M, Mori T, Toki T, Itosu Y, Kubo Y, Yokota I, Morimoto Y (2021). 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* 42, 370-378

Yamamoto M, Toki T, Kubo Y, Hoshino K, Morimoto Y (2022). Age Difference of the Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation and Physiological Parameters in Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Analysis Using the Random-Effects Model. *Pediatric cardiology* 43, 1606-1614

Yoshitani K, Kawaguchi M, Ishida K, Maekawa K, Miyawaki H, Tanaka S, Uchino H, Kakinohana M, Koide Y, Yokota M, Okamoto H, Nomura M (2019). Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: a report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). *J Anesth* 33, 167-196

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

Ziehenberger E, Urlsberger B, Binder-Heschl C, Schwabegger B, Baik-Schneditz N, Pichler G (2018). Near-infrared spectroscopy monitoring during immediate transition after birth: time to obtain cerebral tissue oxygenation. *J Clin Monit Comput* 32, 465-469