慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	持続的脊髄冷却法による脊髄冷却効果の実験的検討 : 冷却効率の向上へむけて
Sub Title	Experimental analysis of continuous epidural cooling against spinal cord injury
Author	吉武, 明弘(Yoshitake, Akihiro) 志水, 秀行(Shimizu, Hideyuki) 高木, 秀暢(Takaki, Hidenobu)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015.)
JaLC DOI	
Abstract	swine(35～40kg)を用い, A群(低温epidural cooling; 4℃)群, B群(高温epidural cooling; 20℃)群, C群はcontrol群とした。術後12時間後のTarlov scoreはA群B群で, control群に比較して冷却効果を得た。術中MEP消失までの時間はAB群間で有意差はなく, C群と比較すると有意に長かった。手術後, HE染色ではC群でneuronの壊死を著明に認め, 低温冷却群や高温冷却群では脊髄の壊死はほとんど認められず20℃の冷却であっても脊髄保護効果が十分であると思われた。 Eighteen pigs underwent thoracic aortic double clamping for 35 minutes. These are divided into three groups, Gourp A (cooling temperature; 4℃), Group B (20℃), and Goup C (control). Mean time from aortic crossclamping to onset of MEP loss was significantly longer in group A and B than group C. Group A and group Bshowed significantly better neurologic function than that of group C. In group A and group B, motor neurons had a nearly normal appearance, with minimal eosinophilic change in the cytoplasm. Group C motor neurons showed acute necrotic changes. Degenerating neurons were swollen or shrunken.
Notes	研究種目 : 基盤研究(C)(一般) 研究期間 : 2013～2015 課題番号 : 25462167 研究分野 : 心臓血管外科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_25462167seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　２８　年　　６　月　　６　日現在

機関番号：　３２６１２
研究種目：　基盤研究(C)（一般）
研究期間：　2013～2015
課題番号：　２５４６２１６７

研究課題名（和文）持続的脊髄冷却法による脊髄冷却効果の実験的検討－冷却効率の向上へむけて－

研究課題名（英文）Experimental analysis of continuous epidural cooling against spinal cord injury

研究代表者

吉武　明弘（yoshitake, akihiro）

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：７０３２７５５０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,900,000円

研究成果の概要（和文）：swine(35～40kg) を用い、 A群(低温epidural cooling; 4℃）群, B群(高温epidural cooling; 20℃）群、C群はcontrol群とした. 術後12時間後のTarlov scoreはA群B群で、control群に比較して冷却効果を得た。術中MEP消失までの時間はAB群間で有意差はなく、C群と比較すると有意に長かった。手術後、HE染色ではC群でneuronの壊死を著明に認め、低温冷却群や高温冷却群では脊髄の壊死はほとんど認められず20℃の冷却であっても脊髄保護効果が十分であると思われた。

研究成果の概要（英文）：Eighteen pigs underwent thoracic aortic double clamping for 35 minutes. These are divided into three groups, Gourp A(cooling temperature; 4℃), Group B (20℃), and Goup C(control). Mean time from aortic crossclamping to onset of MEP loss was significantly longer in group A and B than group C. Group A and group Bshowed significantly better neurologic function than that of group C. In group A and group B, motor neurons had a nearly normal appearance, with minimal eosinophilic change in the cytoplasm. Group C motor neurons showed acute necrotic changes. Degenerating neurons were swollen or shrunken.

研究分野：　心臓血管外科

キーワード：　胸腹部大動脈瘤　脊髄保護　硬膜外クーリング

１．研究開始当初の背景

胸部大動脈瘤および胸腹部大動脈瘤手術は心血管系手術の中でも最も困難な領域である。

この領域の手術において、死亡率とともに特に発生頻度が高く深刻な合併症の１つに脊髄虚血障害がある。周術期における脊髄障害（いわゆる対麻痺）の発生頻度は、体外循環の使用、脳脊髄液ドレナージ法の使用、Naloxone など各種薬剤の使用、MD-CT や MRI など画像診断の進歩により改善されているものの、現在なお脊髄障害の発生頻度は 5%から 10%と高率であり、完全な予防策がないのが現状である。

脊髄障害の原因として、人工血管置換術施行の際に不可欠な大動脈遮断中に、脊髄の栄養血管である肋間動脈（Adamkiewicz 動脈）に血流が供給されないことによる一時的脊髄虚血が重要である。大動脈遮断中の脊髄虚血に対する脊髄保護手段として、全身冷却による低体温法は、歴史的に重要な手段として認知され臨床で使われている。一方で、人工心肺による全身低体温は血液凝固異常、不整脈、肺機能障害、免疫抑制などさまざまな悪影響をきたすことが知られている。そこで、全身低体温の副作用を最小限にする手段として、脊髄の局所冷却法が 1990 年代前半から一部の施設で臨床導入されている。

代表的なものとしては、米国 Harvard 大学の Cambria らや東北大学の田林らが行い、良好な成績をおさめた冷却生理的食塩水を硬膜外腔に注入・ドレナージをする方法がある[1) 2)]。ただし、本法は硬膜外腔への冷却水注入による髄腔圧(CSF pressure)の上昇を認めるため、他施設ではあまり採用されていないのが現状である。このように、冷却水注入による硬膜外冷却法は全身低体温の副作用を最小限にして脊髄を局所冷却する方法であり、脊髄保護法として有用といえるが、反面、髄液圧も同時に上昇させるという欠点が併存している。そのために髄腔圧を厳重に管理する必要があり、温度モニター、圧モニターによって冷却水の注入量の調節などかなり精緻な管理と経験が要求される。そこで、われわれは硬膜外腔とは全く交通孔をもたずにカテーテル内の閉鎖回路内で冷却水を循環させて脊髄から熱を奪うユニークなカテーテルを開発し、冷却水を硬膜外腔に注入することなく脊髄を局所冷却する方法、持続的脊髄冷却システム(Continuous Cord Cooling system; CCC)を開発し（国際特許申請中 PCT/JP03/07609,日本国内特許申請中特願 2004-512647)、2009 年から臨床応用を開始、良好な成績を得ている

２．研究の目的

胸腹部大動脈瘤手術における深刻な合併症である対麻痺を回避するために我々は持続的脊髄冷却(CCC: Continuous Cord Cooling)システムを開発し臨床使用を行っており良好な成績を残している。本研究では、実験動物としてブタを使用し、現在術中脊髄保護で有用な CSF (Cerebrospinal fluid)drainage を併用しその相乗効果を検証するとともに各レベルの脊髄温を測定することで脊髄冷却の範囲および脊髄冷却システムの冷却効果を検証する。

本研究は臨床に直結するものであり、世界の臨床現場で脊髄冷却法が脊髄保護法のゴールドスタンダードになる事がゴールである。

３．研究の方法

実験動物としては, swine(35～40kg) を A 群、B 群の 2 群にわける。swine を全麻、挿管下にて手術を行なう。滅菌下において右側臥位にし、L1/L2 の椎弓間より経皮的に Cooling catheter（下図参照）を挿入、透視下にて尾側から頭側へ向かい、Th7 のレベルまで挿入する。脳脊髄液(CSF)温度測定プローベ

付きのドレナージチューブを硬膜下腔に挿入し、CSF 温度を経時的に計測する。A 群では持続的硬膜外クーリングは行わず、B 群では持続的硬膜外クーリングを行う。大動脈を左鎖骨下分岐部直下にて遮断、血流を遮断する。Catheter 内に冷却水(4℃)を循環させる cooling 時間は、遮断 30 分前より，大動脈遮断 30 分間、および遮断解除後 30 分間(post cooling)とする。血流を再開後、胸壁を 3 層に閉じる。術中 MEP にて 60 秒毎に MEP の amplitude および latency を記録する。神経学的所見を Tarlov の modified score に従い、手術後、12、24、48 時間後の各時点において、評価する。手術後、HE 染色および Nissle 染色にて固定したのち光学顕微鏡で病理組織学的検索を行ない、一部の組織は固定後、電子顕微鏡で DNA の fragmentation について検討する。

つづいて swine(35～40kg) を用い， A群，B 群，C 群の 3 群に分ける． A群を epidural cooling（低温）群，B 群は epidural cooling（高温）群、C 群は control 群とする。滅菌下において右側臥位にし、L1/L2 の椎弓間より経皮的に Cooling catheter を挿入、透視下にて尾側から頭側へ向かい、Th7 のレベルまで挿入する。温度プローベを先端に内蔵したカテラン針を L3/4 より Th5/6 のレベルまで 2 椎間ごとに挿入し脊髄温度を測定する。温度プローベを先端に内蔵したカテラン針を L3/4 より Th5/6 のレベルまで 2 椎間ごとに挿入し脊髄温度を測定する。鼻咽頭温および直腸温を持続的にモニターする。また、側方より第 4 肋間開胸としヘパリンを静注、大動脈を鎖骨下動脈分岐部直下にて遮断、血流を遮断する。Catheter 内に冷却水を循環させる cooling 時間は、遮断 30 分前より，大動脈遮断 30 分間、および遮断解除後 30 分間(post cooling)とする。冷却温度は A 群は 4℃、B 群は 20℃とし、C 群は冷却をおこなわずカテーテル挿入のみとする。血流を再開後、胸壁を 3 層に閉じる。術中 SEP にて 60 秒毎に SEP の amplitude および latency を記録する。神経学的所見を Tarlov の modified score に従い、手術後、12、24、48 時間後の各時点において、評価する。

４．研究成果

Catheter内に冷却水(4℃)を循環させるcooling時間は、遮断30分前より，大動脈遮断30分間、および遮断解除後30分間(post cooling)としたが、以前行った際にはCSFを用いてなかったために30分で対麻痺モデルとなったが、本研究においてコントロール群(A群)ではCSFの影響で30分では対麻痺にならず、35分と時間を延長することでコントロール群で対麻痺となった。CSF併用による保護効果が証明されるとともにカテーテルによる脊髄保護効果も証明された。また、A群(低温epidural cooling; 4℃)，B群(高温epidural cooling; 20℃)、C群(control群)の３群を比較した実験において術後12時間後のTarlov scoreはA群B群で、control群に比較して冷却効果を得た。術中MEP消失までの時間はAB群間で有意差はなく、C群と比較すると有意に長かった。手術後、HE染色ではC群でneuronの壊死を著明に認め、低温冷却群や高温冷却群では脊髄の壊死はほとんど認められず20℃の冷却であっても脊髄保護効果が十分であると思われた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 8 件）

１．Yoshitake A, Hachiya T, Hayashi K, Shimizu H.「The kissing stents technique for a patient with chronic type B aortic dissection」『J Thorac Cardiovasc Surg』(査読:有)第 150 巻/2015 年 10 月/995-997 頁/doi:10.1016/j.jtcvs.2015.07.004

２．Akihiro Yoshitake, Takashi Hachiya,

Takahito Itoh, Hiroto Kitahara, Mio Kasai, Shinji Kawaguchi, Hideyuki Shimizu.「Nonvisualized type III endoleak masquerading as endotension: A case report」『Annals of Vascular Surgery』(査読:有)第29巻第3号/2015 年4月/595.e15-595.e17頁/doi: 10.1016/j.avsg.2014.10.039.

3. Hideyuki Shimizu, Atsuo Mori, Akihiro Yoshitake, Tatsuya Yamada, Hiroshi Morisaki, Hideyuki Okano and Ryohei Yozu.「Thoracic and thoracoabdominal aortic repair under regional spinal cord hypothermia」『Eur J Cardiothorac Surg』(査読:有)第46巻第1号/2014年7月/40-43頁/doi: 10.1093/ejcts/ezt574.

4. Inoue S, Mori A, Shimizu H, Yoshitake A, Tashiro R, Kabei N, Yozu R.「Combined use of an epidural cooling catheter and systemic moderate hypothermia enhancesspinal cord protection against ischemic injury in rabbits」『J Thorac CardiovascSurg』(査読:有)第146巻3号/2013 年9月/696-701頁/doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.040.

5. Shimizu H, Nakahara T, Ohkuma K, Kawaguchi S, Yoshitake A, Yozu R.「Cerebral blood flow after hybrid distal hemiarch repair」『Interact Cardiovasc Thorac Surg』(査読:有)第17巻1号/2013 年7月/73-78頁/ doi: 10.1093/icvts/ivt100

6. Chikako Konoura, Takanobu Yagi, Masanori Nakamura, Kiyotaka Iwasaki, Yi Qian, Shigeo Okuda, Akihiro Yoshitake, Hideyuki Shimizu, Ryohei Yozu, Mitsuo Umezu.「Numerical analysis of blood flow distribution in 4- and 3-branch vascular grafts」『J Artif Organs』(査読:有)/第16巻第2号/2013年6月/157-163頁/doi: 10.1007/s10047-013-0694-4.

7. Kawaguchi S, Shimizu H, Yoshitake A, Shimazaki T, Iwahashi T, Ogino H,Ishimaru S, Shigematsu H, Yozu R.「Endovascular stent graft repair for thoracic aortic aneurysms: the history and the present in Japan」『Annals of Vascular Diseases』(査読:有)第6巻第2号/2013年4月/129-136頁/doi:10.3400/avd.ra.12.00018

8. Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Itoh T, Kawajiri H, Yozu R.「Hybrid repair of subclavian-axillary artery aneurysms and aortic arch aneurysm in a patient with Marfan syndrome」『Ann Thorac Surg』(査読:有) 第95巻4号/2013年4月/1441-1443頁/doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.089.

〔学会発表〕(計32件)

1. 吉武明弘、岡本一真、工藤樹彦、北原大翔、河西未央、平野堯教、河島毅之、岡秀俊、赤松雄太、志水秀行「当院における胸腹部大動脈瘤に対する Open 手術の術式および遠隔期成績の検討」第44回日本血管外科学会総会/2016.5.26/ホテルグランパシフィック LE DAIBA(東京都港区)
2. 赤松雄太、吉武明弘、岡本一真、饗庭了、工藤樹彦、加島一郎、山邉健太郎、川口新治、北原大翔、平野堯教、河西未央、岡秀俊、志水秀行「胸腹部人工血管置換

術における対麻痺予防法の検討」第 46 回日本心臓血管外科学会学術総会/2016.2.16/名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

3. 吉武明弘、岡本一真、平野堯教、河西未央、川口新治、北原大翔、岡秀俊、赤松雄太、志水秀行「当院における経カテーテル的大動脈弁置換術の現状」第 53 回日本人工臓器学会/2015.11.20/東京ドームホテル（東京都文京区）
4. 吉武明弘、岡本一真、平野堯教、河西未央、川口新治、北原大翔、岡秀俊、赤松雄太、志水秀行「TEVAR 後再治療症例の検討」第 53 回日本人工臓器学会/2015.11.20/東京ドームホテル（東京都文京区）
5. 川口新治、吉武明弘、工藤樹彦、岡本一真、川口新治、北原大翔、平野堯教、河西未央、岡英俊、赤松雄太、志水秀行「当院における TEVAR の対麻痺予防に対する MEP の有用性の検討」第 56 回日本脈管学会総会/2015.10.29/虎ノ門ヒルズフォーラム（東京都港区）
6. 吉武明弘、岡本一真、平野堯教、河西未央、川口新治、北原大翔、岡秀俊、赤松雄太、志水秀行「TEVAR 後の再治療症例の検討」第 68 回日本胸部外科学会定期学術集会/2015.10.17-20/神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場 1 号館(兵庫県神戸市)
7. H. Kitahara; H. Yagi; K. Tajima; K. Okamoto; A. Yoshitake; Y. Kitagawa; H. Shimizu.「Heterotopic transplantation of decellularized heart in a large animal model.」29th EACTS annual meeting/2015.10.3-7/アムステルダム（オランダ）
8. 吉武明弘、蜂谷貴、岡本一真、饗庭了、工藤樹彦、川口新治、北原大翔、灰田周史、林可奈子、稲葉佑、山川輝記、志水秀行「弓部大動脈瘤に対する術式選択」第 43 回日本血管外科学会学術総会/2015.6.3/パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
9. Akihiro Yoshitake, Takashi Hachiya, Kazuma Okamoto, Hiroto Kitahara, Shinji Kawaguchi, Yu Inaba, Kanako Hayashi, Hideyuki Shimizu.「Left subclavian occlusion with vascular plug for preventing stroke in debranching with thoracic endovascular aortic repair.」The23rd annual meeting of the Asian society for cardiovascular and thoracic surgery (ASCVTS)/2015.5.12/香港（中国）
10. Akihiro Yoshitake, Takashi Hachiya, Kazuma Okamoto, Hideyuki Shimizu.「The binoculars technique for patients with chronic type B aortic dissection.」American association for thoracic surgery (AATS) annual meeting /2015.4.25-29/シアトル（アメリカ）
11. 吉武明弘、蜂谷貴、北原大翔、川口新治、灰田周史、稲葉佑、林可奈子、山川輝記、志水秀行「Stanford B 型大動脈解離に対する Open 手術、TEVAR の遠隔成績の検討」第 115 回日本外科学会定期学術集会/2015.4.16/名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）
12. 吉武明弘、蜂谷貴、川口新治、北原大翔、灰田周史、山川輝記、稲葉佑、林可奈子、志水秀行「当院における下行胸腹部大動脈瘤再手術の検討」第 45 回日本心臓血管外科学会学術総会/2015.2.16/国立京都国際会館（京都府京都市）
13. 吉武明弘、志水秀行、蜂谷貴、川口聡、川口新治、北原大翔、灰田周史、山川輝記、稲葉佑、林可奈子「下行置換術後の胸腹部大動脈瘤に対する Open 手術の早期、遠隔期成績」第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会/2014.10.2/福岡国際会

議場（福岡県福岡市）

14. 吉武明弘、志水秀行、蜂谷貴、川口聡、川口新治、北原大翔、灰田周史、山川輝記、稲葉佑、林可奈子「弓部大動脈瘤に対する debranch TEVAR 術後の脳梗塞症例の検討」第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会/2014.10.2/福岡国際会議場（福岡県福岡市）

〔図書〕（計 3 件）

１．吉武明弘、他:著/志水秀行:編著
メディカ出版
『心臓外科手術と術後ケア』
2016 年(6 月発行予定) 216 頁

２．吉武明弘:著
メディカル・サイエンス・インターナショナル
『INTENSIVIST 特集 心臓血管外科 全編』「4.ステントグラフト内挿術」
2015 年 825-832 頁

３．吉武明弘:著
「腹部大動脈ステントグラフトのデバイス選択」
『血管外科』第 33 巻 2014 年 212-214 頁

〔産業財産権〕

○出願状況（計　0　件）

○取得状況（計　0　件）

〔その他〕

なし

６．研究組織

(1)研究代表者

吉武 明弘（Akihiro Yoshitake）
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：70327550

(2)研究分担者

志水 秀行（Hideyuki Shimizu）
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：50226247

高木 秀暢（Hidenobu Takaki）
東京歯科大学・歯学部・助教
研究者番号：20594683