

“血液に麻酔をかける”という話

平松祐司
臨床医学系講師

心臓の手術というと、世間では何だか恐くて危ないものという印象が強いのではないかと思うが、それはあながち間違った認識でもない。では何故危ないのかというと、別に心臓に傷をつけるからでも、血がたくさん出るからでもない。心臓を止めて、その間体外循環という極めて特殊な環境にからだをさらされること、実はそこに心臓手術の大きなリスクが潜んでいる。ここでは体外循環という特殊な環境での血液の反応、blood-surface interaction という視点から、心臓外科の一面を垣間見ていただけたらと思う。

体外循環がもたらす弊害

心臓外科の歴史は浅い。PhiladelphiaでJohn Gibbonが初めて体外循環を用いた心房中隔欠損症の手術に成功したのは、わずか半世紀前1953年5月のことである。体外循環（人工心肺）により、一旦

静脈系から体外に導かれた血液は酸素化され、所定の流量で動脈系に戻される。心臓と肺の最低限の機能は代行され、心臓を止めて手術操作を加えることができるようになる。John Gibbon以来、体外循環技術は長足の進歩を遂げ、外科手技の向上と相俟って、新生児、重症心不全や大動脈に対する手術など特殊なものを除いては、心臓手術の死亡率は今や1%前後というところまで来た。

しかしながら、この手術を安全におこなうために不可欠とも言える体外循環は、実は両刃の剣である。非拍動性の定常流によって、血圧、血流量、血管抵抗、血液温など、循環調節機能、ホメオスタシスはことごとく無視される。血液希釈により体液バランスは崩れる。落下細菌、手術操作に伴う異物の混入が生じる。最も重大なのは、回路との接触、物理的刺激を契機に血液のあらゆる成分が活性化され、凝固線溶系のバランスが破

続することである。これにより形成された微小血栓、活性化好中球や血管作動物質は、全身性の炎症反応、多臓器障害を引き起こす要因となり得る。写真（図1）は120分間の模擬体外循環後、毛細血管を模した silicon microchannel を活性化好中球が閉塞する様子を捉えたものである。実際の体外循環でも、このような現象が全ての臓器の毛細血管レベルで生じていて不思議はない。

抗凝固剤ヘパリンの限界

からだを灌流する血液は、通常は血管内皮とのみ接触する。内皮細胞は約1000-

5000m²と推定される心臓血管系の全内膜面を覆い、循環血液の流動性を保っている。人工心肺を構成する人工肺、回路、フィルターなどの血液接触面は、ある程度の抗血栓性、生体適合性を有するものの不完全であり、体外循環を安全に維持するためには、この blood-surface interface で生じる血液成分の活性化をコントロールする何らかの controller が必要である。

現在までその役割をほぼ全面的に担って来たのはヘパリンである。ヘパリンはアンチトロンビンIIIの作用を約1000倍に増幅することにより強い抗トロンビン



図1 模擬体外循環120分後のマイクロチャネルに通した際の走査電子顕微鏡像（3,300倍）；偽足を形成した好中球がマイクロチャネルを閉塞している。

作用を発揮する。しかしながら、複雑多岐な凝固線溶カスケードの中で、トロンビン産生以前の段階への影響は微弱であり、したがってヘパリン大量使用下でも5種類の細胞（血小板、好中球、単球、リンパ球、内皮細胞）と5系統の凝固線溶および炎症に関わる酵素系（接触系、内因系、外因系、補体系、線溶系）の反応は完全に抑えられてはいない。ヘパリンは優秀な抗凝固剤ではあるが、決して理想的な blood-surface interaction の controller ではない。それでもスタンダードとして用いられているのは、ヘパリンを超える優れた controller が未だ見つからないからである。

血液を眠らせる、“血液麻酔”

ヘパリンを超える何かを使って血液の活性化を完全にコントロールできれば、より安全な体外循環が可能になる。手術の際にからだに全身麻酔をかけるのと同様に、体外循環に伴う血液の反応を一時的かつ完全に遮断する。血液の因子は全てその機能を保ったまま眠り、体外循環終了とともに目覚め、正常な止血凝固機能、生体防御機能を発揮する。これが血液麻酔（blood anesthesia）のコンセプトである。

“麻酔薬”として有望な薬はいくつかあ

る。低分子量ヘパリン、r-TAP などの Xa 因子阻害剤、hirudin、argatroban、ecotin などの抗トロンビン剤、aprotinin、tranexamic acid などの抗線溶剤、nafamostat mesilate などの広域スペクトラムのプロテアーゼインヒビター等である。phosphodiesterase IV インヒビターや酸化窒素も好中球や血小板への抑制効果が証明されている。対象を血小板に絞った血小板麻酔（platelet anesthesia）では、血小板膜 glycoprotein IIb/IIIa（GPIIb/IIIa）複合体インヒビターが有力である。血栓形成の初期段階である血小板凝集に際して、凝集の common pathway である血小板表面の GPIIb/IIIa とフィブリノーゲンとの結合をこの薬剤は可逆的に阻害する。いかなる刺激による血小板凝集をも阻害するため、究極の抗血小板薬として期待されている。GPIIb/IIIa インヒビターを用いた動物実験では、体外循環中の血小板の数も機能もほぼ元通り保たれ、薬剤中止とともに血小板は血栓形成に参加できるようになった。この GPIIb/IIIa インヒビターは、アメリカでは既に100万例近くの冠動脈病変（心筋梗塞、狭心症）の急性期カテーテル治療に用いられ、血栓防止に有効との評価を受けている。近い将来、体外循環の platelet anesthetic として臨床応用される可能性は高い。但し、強力な抗血栓薬で

あるが故に、使い方を誤まれば出血という副作用を生じ易いのは当然である。血中濃度や半減期を考慮しても、体外循環中にもみ最大効果を発揮し、体外循環終了と同時にその効果をゼロに戻すというのは容易なことではない。血液麻酔の理論と現実とのギャップはそのあたりにある。

血液麻酔のこれから

体外循環のリスクが充分認識されれば、体外循環の安全性を高めようとする方向と、いっそそれを使わないで手術をしようとする方向と二つが考えられる。最近注目されている off pump (人工心肺を使わず心拍動下におこなう) 冠動脈バイパスというのは後者の一つの答えである。ところが、体外循環なしではどうしてもできない手術がある以上、体外循環の安全性を高める努力を怠るわけにはいかない。その安全を目指す上での大きな鍵を握るのは、間違いなく“血液に麻酔をかける”技術の進展であろう。いつかヘパリンが前世紀の遺物になった時には、心臓の手術は日帰りのできる時代になっているかもしれない。

おわりに

学生時代、血液学の教科書に凝固線溶

系の経路図が載っていたのを思い出す。大嫌いだった。まさか外科医になってから、自分の研究がそこに結びつくとは想像もしなかった。何にしても、こんな話を頭に入れて臨床に臨めば、医学生宿命である長時間の手術見学にも、ひとつ違った楽しみ方が増えるのではと思うのだが、余計なお世話だろうか。

私が教えを受けた、“blood anesthesia”という言葉の生みの親である Pennsylvania 大学の Dr. Edmunds は、外科医であり、一流の scientist でもある。彼が人工心肺の回路をヘパリンでコーティングすることの有効性に疑問を投げかける negative data をある雑誌に提示した時、negative data であることを批判した reviewer との間にこんなやりとりがあった。彼の頑固な人柄と、一面外科医として見習うべき姿勢が込められている。最後にそれを紹介してこの稿を終りとした。

a reviewer; “No scientist has ever proved that a phenomenon does not happen. Absence of proof is not proof of absence.”

Dr. Edmunds; “We agree, but we hope that cardiac surgeons will not abandon science for theology.”

(ひらまつゆうじ 循環器外科学)