

高度稀釈体外循環における安全限界に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9020

高度稀釈体外循環における安全限界に関する実験的研究

金沢大学医学部第1外科学教室(主任:岩 喬教授)

河 北 公 孝

(昭和58年1月8日受付)

高度血液稀釈の安全限界を明らかにするため、実験犬45頭に対し常温あるいは軽度低体温下無血体外循環を施行し、その影響につき研究を行った。実験犬は灌流中のHt値により3群に分けて検討した；I群(10%以下)；II群(11~20%)；III群(21~30%)。他は基礎実験に使用した。灌流前、灌流中および灌流後の血清電解質、血清蛋白、滲透圧の変化および酸素運搬能、組織低酸素による乳酸アシドーシスにつき検討を行った。人工心肺の充填は3%デキストランを含む乳酸リンゲル液で行い、同種血は使用しなかった。灌流中にHt値は変動せず、3群とも充填液あるいは血液の循環系外脱落はなかった。血清電解質の変動は軽度であった。血漿滲透圧は、高度血液稀釈あるいは著しい低蛋白血症にもかかわらず、良く保たれていた。血清蛋白値はI群で2.8g/dlに達した。術後の浮腫も認めなかった。酸素運搬能は稀釈に伴ない低下しI群では有意に低値となったが、II、III群間に差はなかった。組織の低酸素による過剰乳酸値の上昇は、I群で著明であり、II、III群では差がなかった。乳酸アシドーシスの回復はI群において特に不良であった。以上の結果より、高度稀釈においても灌流は良く維持されたが、酸素運搬能が低下し、組織にhypoxiaが生じていることから、稀釈の安全限界は、Ht値で10%と考える。

Key words Cardio-pulmonary bypass, Hemodilution, O₂ transport capacity, Lacticacidemia.

開心術の補助手段として、体外循環は現在最も安全な方法として、広く施行されている。しかし、体外循環における人工心肺装置の充填は、従来大量の血液によって行われており、大量輸血による種々の副作用、いわゆる homologous blood syndrome^{1,2)}や血清肝炎の発生³⁾⁻⁵⁾が常に問題であった。この問題を解決し、開心術における血液節減を目的として、体外循環に同種血をなるべく使用しないでおこなう稀釈体外循環⁶⁾⁻⁸⁾あるいは無血体外循環⁹⁾⁻¹³⁾に関する研究がなされ、臨床例でも多くの施設で使用されるようになったが、これらは軽度稀釈にとどまっていた。

この結果、かなりの血液を節減できることがわかったが¹⁴⁾⁻¹⁹⁾近年更に高度な血液稀釈により無血体外循環を行おうとする傾向²⁰⁾⁻²²⁾が認められ、灌流中のヘマトクリット(Ht)値は11~20%更に10%以下に低下するようになっている。しかし、血液稀釈にも安全限界が

あると考えられながらも、施設間で意見が異なり一致した見解は得られていない。

教室では1973年以来、稀釈時の酸素運搬能に関する基礎実験などから、安全限界をHt20%におき、臨床応用は、成人開心術症例で、灌流中Ht値は20%以上の稀釈にとどめて施行して来た²³⁾⁻²⁷⁾。

今回は稀釈の安全限界をさらに明らかにする目的で、45頭の実験動物において高度稀釈体外循環を施行し、酸素運搬能の評価および組織の低酸素状態の有無を検討した。更に稀釈による電解質の変動、血清蛋白値、血漿滲透圧の変化も比較検討した。

材料および方法

I. 実験動物

体重12~25kgの雑種成犬45頭を使用した。

1. 基礎実験群：10頭を段階的稀釈により酸素運搬

An experimental Study on the Safe Limit of Extreme Hemodilution during Extracorporeal Circulation. **Kimitaka Kawakita**, Department of Surgery (I), (Director: Prof. T. Iwa), School of Medicine, Kanazawa University.

能と稀釈の関係を検討する実験に使用した。

2. 高度稀釈実験群：35頭を稀釈灌流に伴う各種パラメーターの変動を検討する実験に使用した。

II. 実験方法

1. 麻酔：硫酸アトロピン 0.02 mg/kg と塩酸ケタミン 20 mg/kg にて導入，チオペンタールナトリウム 25～30 mg/kg を静注して気管内挿管を行い，半閉鎖循環麻酔器に接続した。体外循環に際しては pancronium bromide 0.2 mg/kg を使用した。高度稀釈群に於ては体外循環中呼吸を停止させた。

2. カニューレーション：基礎実験では，送血用カニューレを股動脈に挿入，脱血用カニューレを股静脈より下大静脈まで挿入し灌流を開始した。高度稀釈実験では，気管内挿管後右第4肋間に於て開胸，脱血カニューレを右心房より，上・下大静脈に1本づつ挿入，送血カニューレは，右腕頭動脈より逆行性に大動脈に挿入し，灌流を開始した。脱血は落差（100 cm）によって行った。

3. 灌流法および充填液：使用した人工肺は基礎実験群では金大式シート型人工肺で，充填量可変型のものを使用した。高度稀釈群では Temptrol 型人工肺の小児用で，充填量 800 ml のものを使用した。ポンプは，いずれもローラーポンプ（MERA 社製）を用いた。チューブは内径 8 mm（脱血用）と内径 6 mm（送血用）を使用した。酸素流量は灌流量の 3 倍とした。

人工心肺回路の充填には，3%デキストラ加乳酸リンゲル液（ Na^+ ：131 mEq/l， K^+ ：4 mEq/l， Ca^{++} ：3 mEq/l， Cl^- ：110 mEq/l，Lactate $^-$ ：28 mEq/l，pH：8.2，浸透圧比 1）と 10%フルクトース液を約 2 対 1 の比率で混合し使用した。充填量は 700～1,500 ml で，同種血は使用しなかった。7%炭酸水素ナトリウムを 60 ml/l，ヘパリンを 2 mg/kg（体重）の割合で添加した。

以上の充填液にて灌流を開始した。基礎実験では，同じ充填液を 10 分毎に追加し，段階的に高度稀釈を行った。高度稀釈群では 60 分間の完全体外循環を施行し，灌流終了後回路内残血はすべて，カニューレ又は静脈内点滴により還血するようにした。灌流量は 60～90 ml/kg であった。

高度稀釈群は灌流中の Ht 値（20 分値）により，さらに以下の 3 群に分けて比較検討した。

I 群（Ht 10%以下）：14 頭

II 群（Ht 11～20%）：11 頭

III 群（Ht 21～30%）：10 頭

この際の稀釈率を，灌流前 Ht 値と灌流中 Ht 値（20 分値）から計算すると I 群 $81 \pm 6.0\%$ ，II 群 $66 \pm 7.5\%$ ，III 群 $45 \pm 8.0\%$ であった。

III. 測定項目および方法

以上の灌流を行いながら，灌流前，灌流中 20 分，40 分，60 分，更に灌流終了後 60 分の各時点において，動脈血および静脈血の採血を行い，以下の項目につき測定した。実験は灌流終了後 60 分までとした。

1. Ht 値：ガラス毛细管遠沈法（1,500 ppm/5 min）により Ht 値を測定し，稀釈の状態の指標とした。

2. 血清電解質：炎光法により，ナトリウム（Na）値およびカリウム（K）値を測定し，血清電解質の変動を評価した。

3. 血清蛋白値：Biuret 法により血清総蛋白量を測定し，稀釈による変動を検討した。

4. 血漿滲透圧：氷点降下法のオスモメーターにより滲透圧を測定した。

5. 酸素運搬能

IL メーター 213 の pH， PO_2 ， PCO_2 電極を用いて， PaO_2 （arterial oxygen pressure）， PvO_2 （venous oxygen pressure）， PaCO_2 （arterial carbon dioxide pressure）， PvCO_2 （venous carbon dioxide pressure），pHa（arterial pH）および pHv（venous pH）を測定した。これらの pH， PCO_2 値とシアンメトロヘモグロビン法で測定した Hb 量から Siggard - Andersen nomogram²⁰⁾により base excess 値を求め，pH と base excess 値および PO_2 値から Severinghaus の nomogram²⁰⁾により酸素飽和度（ SO_2 ）を求め，次式によって酸素含量（ CO_2 ）を計算した。

$$\text{CO}_2 = \text{Hb} \times 1.34 \times \frac{\text{SO}_2}{100} + 3.13 \times 10^{-3} \times \text{PO}_2$$

動・静脈間の CO_2 の較差をもって酸素運搬能の指標とした。

6. 乳酸値およびピルビン酸値

採血した血液を直ちに過塩素酸にて処理し酵素法により血中乳酸値およびピルビン酸値を測定した。excess lactate (XL) 値は Huckabee の式²⁰⁾により算出した。

$$\text{XL} = (\text{L}_t - \text{L}_o) - (\text{P}_t - \text{P}_o) \frac{\text{L}_o}{\text{P}_o}$$

ただし L_t ：experimental lactate， L_o ：control lactate level， P_t ：experimental pyruvate， P_o ：control pyruvate level

XL 値をもって組織の低酸素状態を評価した。

成 績

I. 基礎実験

灌流量を一定にし，段階的に体外循環の稀釈を続け，この時の Ht 値と動静脈酸素含量較差（ $a-v\text{DO}_2$ ）の関係を示したのが図 1 である。灌流を開始し，Ht 値が 31% 以上で $a-v\text{DO}_2$ は平均 $4.20 \pm 0.9\%$ ，21～30% の間では平均 $3.60 \pm 0.8\%$ ，11～20% では $3.34 \pm 0.8\%$ と低下したが，更に Ht 10% 以下に稀釈すると $2.50 \pm 0.9\%$ と著しく低下した。即ち酸素運搬能は Ht 31% 以

上に対し Ht 11~20%では 80%に, Ht 10%以下では 59%に低下した。

II. 高度稀釈実験

35頭の実験犬のうち, 灌流終了後 60分まで生存したものは 28頭であり, 他は low cardiac output や心拍の再開しないもの, フィラリアによる肺栓塞により死亡した。この結果, 比較可能な実験犬は, 稀釈の I群 10頭, II群 9頭, III群 9頭となり, 死亡率は, それぞれ 28%, 10%, 0%であった。

1. ヘマトクリット値の変動 (図 2)

稀釈の I, II, III各群は灌流前値 $37.0 \pm 2.4\%$, $42.2 \pm 2.3\%$, $41.7 \pm 3.8\%$ から灌流中は有意に低下し, 20分値でそれぞれ $6.7 \pm 2.0\%$, $14.3 \pm 2.6\%$, $22.7 \pm 2.6\%$ に低下した。灌流中の変動は 3群とも認められず, 終了時まで一定であった。灌流後 1時間値は, 各群

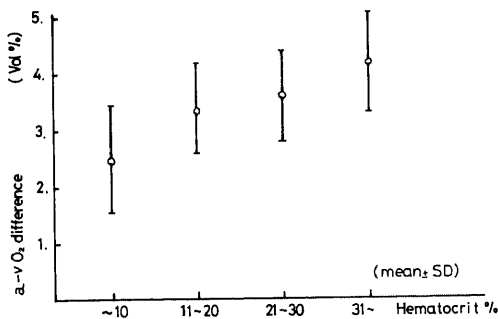


Fig. 1. Relationship between hemodilution and arteriovenous oxygen difference (a-v DO_2) during cardio-pulmonary bypass. The a-v DO_2 was diminished according to hemodilution. Each value represents a mean \pm SD of 10 dogs.

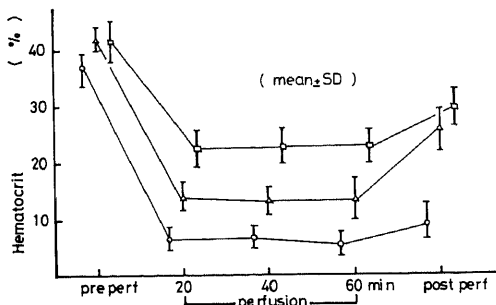


Fig. 2. Hematocrit value before, during and after perfusion in three groups. ○-○; Group I, 10 dogs (Ht below 10% during perfusion), △-△; Group II, 9 dogs (Ht 11~20% during perfusion), □-□; Group III, 9 dogs (Ht 21~30% during perfusion), pre perf; before perfusion, perfusion; during perfusion, post perf; after perfusion.

$9.7 \pm 3.1\%$, $25.8 \pm 3.6\%$, $29.6 \pm 3.3\%$ に回復するが, 灌流前値に対する回復率は I, II, III群で 26%, 61%, 70%であり, I群では著しく不良であった。

2. 血清電解質

血清ナトリウム値, カリウム値の変動は図 3, 4 に示す如くであった。Na 値は 3群とも稀釈により灌流中軽度低下するが, 正常範囲内の変動であり, 3群間に有意差は認めなかった。これに対し K 値は 3群間でやや異なった変動を示した。I群では灌流前, 灌流中を通して 3.9 ± 0.57 mEq/l, 4.1 ± 0.52 mEq/l, 3.9 ± 0.40 mEq/l, 4.0 ± 0.52 mEq/l と変動をしなかったのに対し II, III群では, 灌流前 3.9 ± 0.47 mEq/l, 3.9 ± 0.51 mEq/l から灌流中 40分では 3.3 ± 0.67 mEq/l, 3.2 ± 0.52 mEq/l と軽度低下が認められ, 灌流後 1時間でもこの低下が観察された。しかし, 変動は軽度であり有意差もなく, 稀釈の程度に伴う差はなかった。

3. 血清蛋白値の変動 (図 5)

I, II, III各群とも灌流前値 6.3 ± 0.23 g/dl, 6.4 ± 0.22 g/dl, 6.4 ± 0.48 g/dl から, 稀釈により, 20分値で 2.8 ± 0.51 g/dl, 3.3 ± 0.45 g/dl, 3.6 ± 0.20 g/dl と有意に低下した。灌流中の各群の変動は軽度であった。灌流終了後 60分値では 3.3 ± 0.31 g/dl, 3.9 ± 0.30 g/dl, 4.2 ± 0.33 g/dl であり I, II, III群間には有意の差

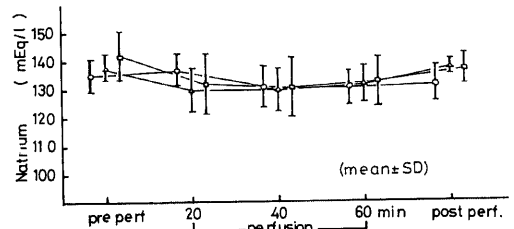


Fig. 3. Serum sodium level before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2.

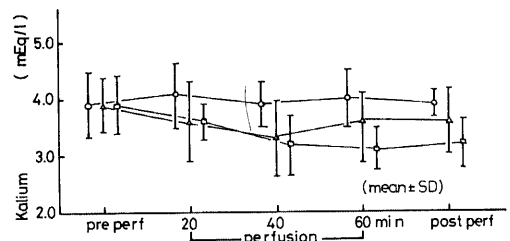


Fig. 4. Serum potassium level before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2.

が認められた。即ち、稀釈の高度なものほど血清蛋白値の低下が観察された。

4. 血漿滲透圧

いずれの群も図6に示す如く変化し、稀釈による滲透圧の低下は認めなかった。灌流中は、むしろ上昇する傾向を示したが、有意差はなかった。I群では灌流前300±11.5 mOsm/lから、灌流中は325±6.6 mOsm/lに上昇し、灌流後に最高値337±7.1 mOsm/lとなった。II群では、灌流前302±7.0 mOsm/l、灌流中320±12.9 mOsm/lで、灌流後に最高値331±7.0 mOsm/lとなった。III群も同様であり、295±9.5 mOsm/l、307±5.8 mOsm/l、315±8.2 mOsm/lと灌流後に最高値を示した。

5. 酸素運搬能

1) 動脈血酸素分圧：これらは、いずれの稀釈においても良好で、灌流中20, 40, 60分値はそれぞれI群333.4±65.4 mmHg, 307.5±35.9 mmHg, 288.8±31.9 mmHg, II群360.8±51.2 mmHg, 365.0±76.5 mmHg, 343.8±61.3 mmHg, III群428.9±26.5

mmHg, 405.8±40.9 mmHg, 385.3±85.3 mmHgであった。酸素飽和度は、いずれも100%以上で、灌流後の酸素加も良好であった。

2) 静脈血酸素分圧：灌流中20, 40, 60分値は図7に示す如く、I群で31.8±6.3 mmHg, 35.8±4.0 mmHg, 37.0±8.8 mmHg, II群で44.7±3.9 mmHg, 40.4±7.8 mmHg, 41.2±7.9 mmHg, III群では46.9±7.3 mmHg, 47.3±4.6 mmHg, 47.2±5.1 mmHgであり、I群はII, III群に比べ有意に低下した。酸素飽和度も同様に図8に示す如くI群は平均46.4~52.2%であり、II群の65.0~72.4%, III群の76.5~79.0%に比べ有意に低かった。II, III群間には有意差を認めなかった。即ち、動静脈間における酸素分圧および酸素飽和度の差は、稀釈が高度になるにつれて較差が増大した。

3) 動静脈酸素含量較差(a-v Do₂)：酸素運搬能の指標としてa-v Do₂をみると、前記した酸素飽和度較差の増大にもかかわらず、Hb量の低下により、高度稀

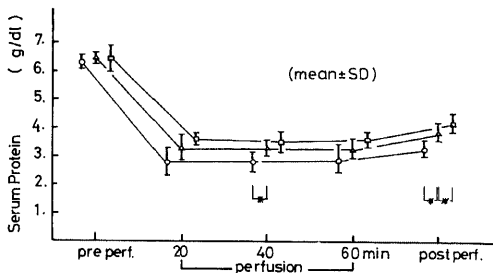


Fig. 5. Serum protein level before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2. Statistical significance of data (*P < 0.05) was calculated between group I and II, III.

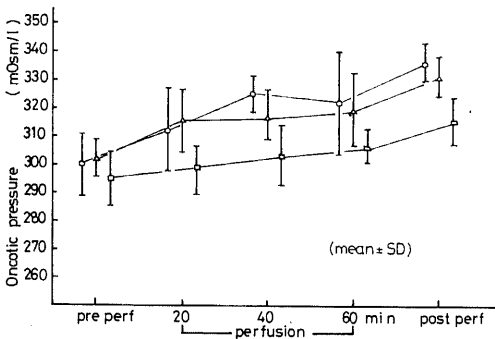


Fig. 6. Oncotic pressure before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2.

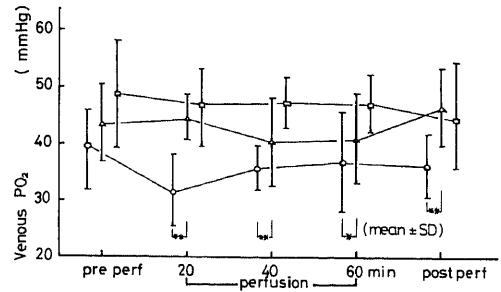


Fig. 7. Venous oxygen pressure (PvO₂) before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2. Low PvO₂ after hemodilution in group I was statistically significant at a level of *P < 0.05 and **P < 0.01.

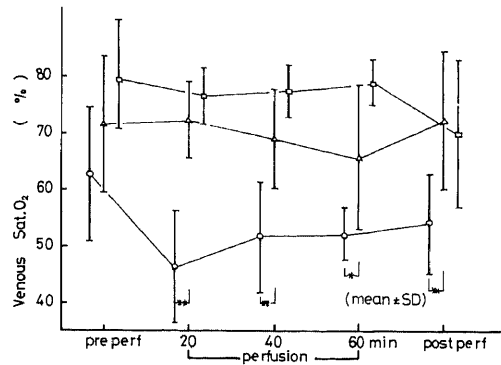


Fig. 8. Venous oxygen saturation before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2. Data was statistically significant at a level of *P < 0.05 and **P < 0.01.

積では $a-v\text{Do}_2$ の減少が認められた。即ち図9に示す如く、灌流中 20, 40, 60 分値でII群 3.24 ± 0.51 , $3.17 \pm 0.46\%$, $3.63 \pm 0.93\%$, III群 $3.60 \pm 0.10\%$, $3.40 \pm 0.62\%$, $3.82 \pm 1.01\%$ であったのに比べI群では $2.61 \pm 0.65\%$, $2.55 \pm 0.88\%$, $2.53 \pm 0.92\%$ と有意に低値となった。この差は灌流中だけでなく灌流終了後も継続した。すなわち、高度稀釈時特に Ht 10% 以下では酸素運搬能の著しい低下が認められた。しかしII, III群間に有意差はなかった。

6. 乳酸値およびピルビン酸値の変動

これらによって、酸素運搬能低下に伴なう組織の hypoxia 状態を評価した。

1) 乳酸値：これは図10に示す如くでありI群では灌流前 20.7 ± 3.5 mg/dl から、灌流開始後 20 分には 78.1 ± 4.5 mg/dl に上昇した。灌流中も増加を続け、60 分値は 82.0 ± 12.6 mg/dl に達した。II群, III群も同様に増加する変動を示したが、最高値は 60 分値で $76.4 \pm$

11.5 mg/dl, 74.7 ± 14.8 mg/dl であり、I群に比べて低かった。更に灌流後の回復をみると、I群は時に不良であり、 93.9 ± 15.9 mg/dl まで増加した。II, III群では 72.0 ± 12.9 mg/dl および 70.6 ± 10.5 mg/dl でありI群に比べ有意に低値にとどまった。

2) ピルビン酸値：図11に示すごとく、いずれの群でも灌流中増加する変動を示した。I群は灌流前 1.7 ± 0.46 mg/dl から、灌流中に最高値 2.3 ± 1.20 mg/dl となり、II群は 2.2 ± 0.86 mg/dl から 3.9 ± 1.60 mg/dl に上昇、III群は 2.2 ± 0.86 mg/dl から 4.0 ± 1.80 mg/dl に上昇した。I群とII, III群の最高値の間には、有意差があった。

3) excess lactate (XL)：灌流前値を0として求めたのが図12である。乳酸値同様、XLも灌流中増加する傾向を示した。I群は 20 分値 53.8 ± 5.6 mg/dl, 40 分値 55.0 ± 7.8 mg/dl, 60 分値 60.2 ± 8.8 mg/dl であり、灌流後は 75.5 ± 6.2 mg/dl に達した。II群では同

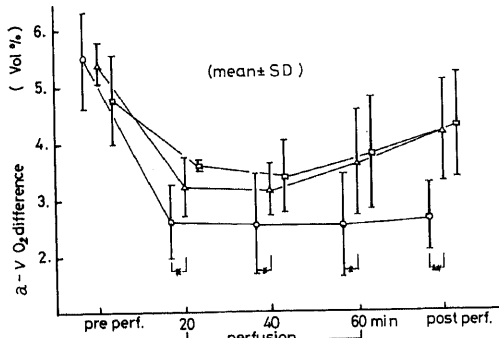


Fig. 9. Arteriovenous oxygen difference before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2. Statistical significance ($*P < 0.05$ and $**P < 0.01$) was calculated between group I and II, III.

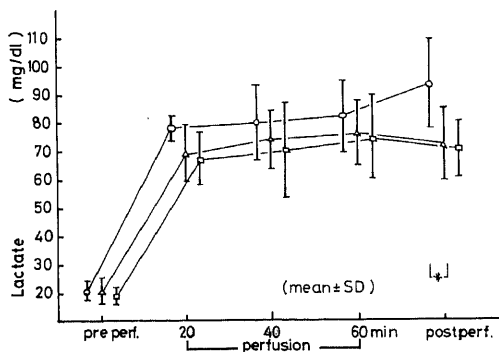


Fig. 10. Lactate level before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2. Data was statistically significant at a level of $*P < 0.05$.

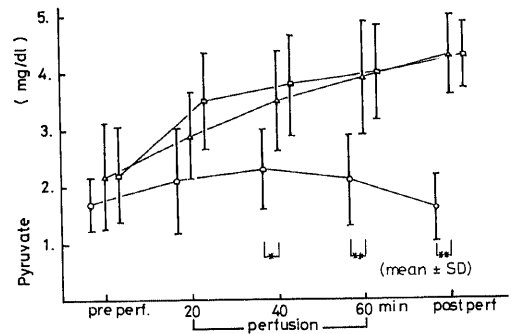


Fig. 11. Pyruvate level before, during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2. Data was statistically significant at a level of $*P < 0.05$ and $**P < 0.01$.

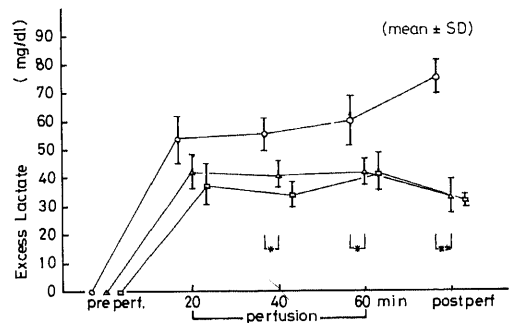


Fig. 12. Elevation of excess lactate level during and after perfusion in three groups. Symbols are the same as in Fig. 2. Statistical significance ($*P < 0.05$ and $**P < 0.01$) was calculated between group I and II, III.

じく 42.2 ± 6.2 mg/dl, 41.3 ± 4.6 mg/dl, 42.0 ± 4.4 mg/dl, 33.5 ± 6.0 mg/dl, III群では, 37.4 ± 6.6 mg/dl, 34.0 ± 4.9 mg/dl, 41.9 ± 7.0 mg/dl, 32.4 ± 2.3 mg/dl と変動した。灌流中の XL 値は I 群で有意に高かった。灌流後の回復も I 群で不良であり, II, III 群で回復傾向を認めるのに対し, 更に有意差が増大した。

考 察

体外循環による種々の生体への影響因子としては, 体外循環そのものによる影響すなわち定常流, 心肺回路の金属・合成樹脂あるいは空気との接触によるものと, 血液稀釈あるいは稀釈液に起因する影響がある。本研究は後者による電解質の変動, 血清蛋白値の変動, 浸透圧の変化, 酸素運搬能, 更に酸素運搬能低下に伴う乳酸アシドーシスに関し特に検討し, 高度血液稀釈体外循環の安全限界を解明しようとしたものである。

灌流中の Ht 値は, 体外循環稀釈率と良く相関していた。灌流中の変動は軽度であり, 3 群間に異なった傾向は認めなかった。すなわち今回のような条件下での灌流では, 充填液の extravasation や homologous blood syndrome にあるような血液の pooling などに関しては, 稀釈の程度による差がなく, 良好な灌流を維持できたと考えられた。灌流終了後の Ht 値の回復をみると I 群において他の 2 群と差が認められたが, これは I 群では稀釈液の量が生体にとって過量であり, 腎からの水分クリアランスの限界を超えているためと推察された。

灌流中の電解質アンバランスの中で, 低カリウム血症は, 術後の致命的不整脈につながるものであり, 特に問題である。充填液の浸透圧や K 値が低かったりすると, 稀釈灌流時に電解質変化が強く現われてくると言われている。しかし, 今回使用した充填液の如く, 乳酸加リソル液を主体とした等張液の場合には, 電解質は良く保たれ, K 値の変動, 更に Na 値の変動は軽度であった。また稀釈の程度による差もなく, 正常範囲内の変動となったと考えられた。

血清蛋白値は稀釈により大きく低下した。灌流後には, やや回復したが, 低値が持続した。この場合 Ht 値同様に I 群では特に回復が不良であった。血清蛋白値の低下により浸透圧の低下が起こると, 術後の浮腫や肺水腫の原因になり, 開心術後の不都合な合併症を惹起する危険性がある。しかし, デキストランなどを充填に使用した場合には, 低蛋白値にもかかわらず, 血漿浸透圧の低下は認めなかった。このように浸透圧の低下がなければ, 充填液の脱落も少なく, 浮腫も減少すると考えられた。

以上からは, Ht 値 10% 以下でも充分灌流を維持可能

であり, 電解質のアンバランスも認めなかった。また, 高度の低蛋白血症も浸透圧の低下につながらなかったことから, 高度稀釈灌流に問題がないよう考えられた。

しかし, 人工心肺の基本的目的である酸素供給能に関しては問題があった。酸素運搬の主体はヘモグロビンであり, 溶存酸素量は微量であることから, 稀釈が高度になると, 充分な酸素加にもかかわらず, 血液の酸素含量は減少する。高度稀釈灌流時には, 静脈血酸素飽和度の低下が認められ, 組織においては酸素解離が促進されていると推察された。しかし, 静脈血酸素飽和度の低下にも限界があり, Ht 10% 以下では a-v Do_2 すなわち酸素運搬能の著しい低下が認められた。Ht 10% 以下にならない稀釈では a-v Do_2 に有意差がなかった。

更に酸素運搬能低下に伴う組織の hypoxia の有無は, 嫌気性糖代謝の最終産物である乳酸値の検討により評価可能であった。いずれの稀釈においても灌流中の乳酸値は増加する傾向を示したが, Ht 10% 以下で特に強く, 有意に高値となった。この乳酸値は, 灌流液中の乳酸投与にも影響されるため, 真に hypoxia を反映するとされる excess lactate 値で比較してみたところ, Ht 10% 以下で高値となり, 灌流後の回復も不良であった。一時的な低酸素状態で回復可能なものは, 乳酸が肝ですみやかに代謝されるため, 乳酸値は正常化するとされている。Ht 10% 以下の群では, 灌流中高度の hypoxia から高乳酸血症となり, 灌流後の回復も不良であったことから, 予後不良と判断された。

以上の如く, 灌流中の酸素運搬は Ht 10% 以下で著しく低下し, 組織の hypoxia も Ht 10% 以下で特に強く, 回復も不良であり問題であった。

高度稀釈体外循環の稀釈限界に関する報告の中では, 1970 年 Massachusetts General Hospital からの報告⁹⁾が最低であり, Ht 値 4~16% (平均 11%) でも全身低体温法を併用すれば安全であり, この稀釈においても何ら副作用は認めず, 術後の回復も良好であったとしている。また, Ochsner ら³¹⁾も Ht 15% 以下にて本法を施行しているが, 同様に全身低体温を併用している。星野ら³²⁾も低体温を併用し Ht 15% まで本法を適用している。このように, 安全限界に関しては施設間で意見が異なり, 自験例で認むべき副作用がなかったとして自己の最高稀釈をもって安全限界としているのが現状である。更に, これら低体温法を併用した灌流では, 高度稀釈体外循環中に酸素運搬能低下, ひいては組織の hypoxia が起こり得るとすれば, 全身低体温法による開心術同様に, 厳密な時間的制約を受けるわけであり, 体外循環として必ずしも安全とは言いがたい。

体外循環における種々の生体影響のうち, 灌流中お

よび後の低カリウム血症は、術後の重篤な不整脈の原因として Barnard ら³³⁾, Beall ら³⁴⁾により早期より指摘された。Ebert ら³⁵⁾, Pacifico ら³⁶⁾はこの原因として、術前や術後の利尿によるカリウム排泄増加によるとしており、Das ら³⁷⁾は充填液の滲透圧やカリウムの値の影響により、低カリウムを示すことがあるとしている。Kirch ら³⁸⁾は充填液の pH によって低カリウムとなるとしている。すなわち、適当な充填液を使用すれば、低カリウム血症を防げると考えられ、また本実験結果でも、カリウム値の有意の変動は認められなかった。これは高度稀釈によっても低カリウムを示さなかったとする Lilleaasen ら³⁹⁾の結果と一致している。更に血清カリウム値の変動は、稀釈の程度に関係せず、Ht 10% 以下の灌流でも問題とはならなかった。

血液稀釈時の血清蛋白値の低下は、正の水分バランスの増大、すなわち術後の浮腫⁴⁰⁾、肺水腫の危険性⁴¹⁾、心筋水分含有量増大⁴²⁾などをひきおこすと指摘されているが、Cooley ら⁷⁾, Buckley ら⁹⁾は血清蛋白値、最低値 1.1 mg/dl 平均 2.4 mg/dl においても術後肺水腫の徴候を認めなかったとしている。また、Hallowell ら⁴³⁾は充填にアルブミンを使用した群と使用しなかった群を比較し、非使用で水分バランスが増大したとしながらも、臨床的には差がなく、開心術の時間による差の方が大きいとしている。更に Lilleaasen ら³⁹⁾は充填液に高張糖液、マニトール、デキストランなどを追加し血漿滲透圧を維持すれば、追加しなかった場合より水分の増大を減少させるとしている。すなわち血清蛋白値の低下は必ずしも問題とはならず、血漿滲透圧が維持できれば、浮腫などの心配はいらぬものと考えられた⁴⁴⁾。実験結果からも低血清蛋白値を示すものの血漿滲透圧の低下はなく、デキストランを使用したのが良かったと考える。

稀釈に伴ない酸素運搬の主体であるヘモグロビンは低下してくる。しかし酸素運搬能は必ずしもこれに比例はしない。すなわち稀釈が高度になるに従い静脈血酸素分圧の低下が認められ、動静脈の酸素含量較差は比較的保たれ、どの程度の稀釈が限界となるかが問題である。川島ら⁴⁵⁾⁴⁶⁾は Ht 20% 以下では酸素運搬能が低下し酸素負債が生ずるとして、安全稀釈限界を決定している。川村ら⁴⁷⁾は稀釈率で 50% 以上になると基礎酸素需要量を満し得ないとして、これを安全限界としている。これに対し Moss ら²¹⁾は Ht 10% 以下で酸素消費量が低下し、充填に hemoglobin solution を使用すべきとしている。本実験では Ht 11~20% と 21~30% の間に酸素運搬能に有意差が認められないが、Ht 10% 以下では有意に低下しており Ht 10% が安全限界と考えられた。

本研究では、酸素運搬能の検討だけでなく組織での糖代謝の状態から酸素負債が起っているか否かの検討も行った。組織の低酸素状態あるいは血流量低下、ショックなどにおいては、代謝性アシドーシスが発生することは良く知られている⁴⁸⁾。稀釈体外循環時にもアシドーシスが認められ、重炭酸ソーダあるいは THAM (Tromethamine) などによる補正が必要とされている。Litwak ら¹³⁾, Neville ら⁴⁹⁾も補正の必要性を述べており、著者も充填には重炭酸ソーダを添加し、pH の補正は可能であった。しかし、この代謝性アシドーシスの主体をなすものは、組織の hypoxia により糖代謝の最終産物である乳酸の増加と考えられる⁴⁹⁾。従って乳酸値の検討により組織の酸素供給状態を推定できる⁵⁰⁾。更に乳酸は酸素の状態によりピルビン酸に変化し得るわけであり Cohn ら¹⁹⁾は、乳酸：ピルビン酸比をもって酸素供給状態を推定している。また、Huckabee³⁰⁾が提唱した過剰乳酸値は、糖や乳酸、ピルビン酸の静脈内投与によってもあまり変化せず、真に組織の hypoxia を反映するものとされ excess lactate の評価が適当と考えられた。更に乳酸は肝ですみやかに代謝される性質のものであり Canizaro ら⁵¹⁾は灌流後 1 時間でも高値が続くものは予後不良であるとしている。excess lactate の評価では、酸素運搬能の場合と同様、Ht 11~20% と 21~30% の間に有意の差がなく Ht 10% 以下では高値となっており、灌流後の回復も Ht 10% 以下においてのみ不良であった。

以上から、酸素運搬能の低下および、それに伴う組織の hypoxia の進行から Ht 値 10% が安全限界と考えられた。

結 論

実験犬 45 頭に対し、高度稀釈体外循環を施行し、稀釈による血清電解質の変動、血清蛋白値、血漿滲透圧の変化および酸素運搬能の評価、組織の低酸素状態の有無を検討した結果、無血体外循環の稀釈限界に関し、以下の結論を得た。

1) 稀釈の程度に伴ない、灌流開始後 Ht 値は低下したが、いずれの稀釈でも灌流中の変動は認めず、充填液および循環血液の循環系外脱落は軽度であった。

2) いずれの稀釈においても血清電解質値の変動は軽度であり、正常範囲内の変動であった。

3) 血清蛋白値は、稀釈の程度に伴ない低下し、Ht 10% 以下の群では平均 2.8 g/dl に達したが、血漿滲透圧の低下は認められなかった。いずれの稀釈においても、低蛋白血症による浮腫は起らなかった。

4) 酸素運搬能は、稀釈により低下することが示されたが、Ht 11~20% と 21~30% の間に有意差がなく、

Ht 10%以下でのみ有意の低下を示した。すなわち Ht 10%以下では組織の酸素需要を満し得ないと考えられた。

5) 組織の hypoxia を示す excess lactate の上昇は、Ht 10%以下でのみ有意に高く、Ht 11~20%, 21~30%では有意差がなかった。灌流後の回復も、Ht 10%以下では不良であった。すなわち Ht 10%以下では、灌流中および後に、組織の高度な hypoxia が起っていると考えられた。

以上より、適当な充填液を使用すれば、Ht 10%以下の高度稀釈においても灌流を維持可能ではあるが、酸素運搬能の低下およびこれに伴う組織の hypoxia のため Ht 10%以下の高度稀釈体外循環は危険であり、安全限界は Ht 値 10%であると考える。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師岩喬教授並びに研究に協力頂いた第1外科教室員の方々に深謝いたします。

文 献

- 1) Gabdoys, H. L., Slonim, R. & Litwak, R. S. : Homologous blood syndrome, I. Preliminary observation on its relationship to clinical cardiopulmonary bypass. *Annals of Surgery*, **156**, 793 - 804 (1962).
- 2) Hegarty, J. C. & Stahl, W. M. : Homologous blood syndrome, Pressure relationship and lymphatic studies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **53**, 415 - 424 (1967).
- 3) Gardy, G. F. & Bennett, A. J. E. : Risk of posttransfusion hepatitis in the United States, A prospective cooperative study. *J. A. M. A.*, **220**, 692 - 701 (1972).
- 4) 信岡亘, 横山繁樹, 小西理雄, 矢原靖司, 滝村小百合, 細井武光, 佐治博夫, 土井康至 : 心臓手術を中心とした胸部外科症例における手術後肝炎の検討. *胸部外科*, **31**, 38 - 42 (1976).
- 5) Allen, J. G. & Sayman, W. A. : Serum hepatitis from transfusion of blood, epidemiologic study. *J. A. M. A.*, **180**, 1079 - 1085 (1962).
- 6) Neptune, W. B., Bougas, S. A. & Panico, F. G. : Open-heart surgery without the need for donor-blood priming in the pump oxygenator. *New Engl. J. Med.*, **263**, 111 - 115 (1960).
- 7) Cooley, D. A., Beall, A. C. & Grandin, P. : Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 per cent dextrose prime, and normothermia. *Surgery*, **52**, 713 - 719 (1962).
- 8) Neville, W. E., Spinazzola, A., Banuchi, F., Scicchitano, L. P. & Peacock, H. : Clinical experience with buffered Ringer's lactate solution for total prime of the disc oxygenator during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **48**, 101 - 111 (1964).
- 9) Buckley, M. J., Austen, W. G., Goldblatt, A. & Laver, M. B. : Severe hemodilution and autotransfusion for surgery of congenital heart disease. *Surgical Forum*, **22**, 160 - 162 (1971).
- 10) Zaorski, J. R., Hallman, G. L. & Cooley, D. A. : Open heart surgery for acquired heart disease in Jehovah's Witness. *Am. J. Cardiology*, **29**, 186 - 189 (1972).
- 11) Zubiate, P., Kay, J. H., Mendez, A. M., Krohn, B. G., Hochman, R. & Dunne, E. F. : Coronary artery surgery, A new technique with use of little blood, if any. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **68**, 263 - 267 (1974).
- 12) Sandiford, F. M., Chiariello, L., Hallman, G. L. & Cooley, D. A. : Aorto-coronary bypass in Jehovah's Witness, report of 36 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **68**, 1 - 7 (1974).
- 13) Litwak, R. S., Jurado, R. A., Lukban, S. B., Mitchell, B. A., Kahn, M., Berger, S., Estioko, M. R. & Aledort, L. : Perfusion without donor blood. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **64**, 714 - 728 (1972).
- 14) Hallowell, P., Bland, J. H. L., Buckley, M. J. & Lowenstein, E. : Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery, A method for reducing bank blood requirements. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **64**, 941 - 948 (1972).
- 15) Roche, J. K. & Stengle, J. M. : Open-heart surgery and the demand for blood. *J. Amer. Med. Ass.*, **225**, 1516 - 1521 (1973).
- 16) Tector, A. J., Gabriel, R. P., Mateicka, W. E., Oparah, S. S., Flemma, R. J. & Lepley, D. Jr. : Reduction of blood usage in open-heart surgery. *Chest*, **70**, 454 - 457 (1976).
- 17) Kaplan, J. A., Cannarella, C., Jones, E. L., Kutner, M. H., Hatcher, C. R. & Dunbar, R. W. : Autologous blood transfusion during cardiac surgery, A re-evaluation of three methods. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **74**, 4 - 10 (1977).
- 18) Yeh, T. Jr., Shelton, L. & Yeh, T. J. : Blood

- loss and bank blood requirement in coronary bypass surgery. *Ann. Thoracic Surg.*, **26**, 11 - 16 (1978).
- 19) **Cohn, L. H., Fosberg, A. M., Anderson, W. P. & Collins, J. J. Jr.** : The effects of phlebotomy, hemodilution and autologous transfusion on systemic oxygenation and whole blood utilization in open - heart surgery. *Chest*, **68**, 283 - 287 (1975).
- 20) **Lilleaasen, P. & Stokke, O.** : Moderate and extreme hemodilution in open - heart surgery: Fluid balance and acid - base studies. *Ann. Thoracic Surg.*, **25**, 127 - 133 (1978).
- 21) **Moss, G. S., DeWoskin, R. Rosen, A. L., Levine, H. & Palani, C. K.** : Transport of oxygen and carbon dioxide by hemoglobin - saline solution in the red cell - free primate. *Surg. Gyne. & Obst.*, **142**, 357 - 362 (1976).
- 22) **Moores, W. Y., Venuto, F. Heydorn, W. H., Wieskopf, R. B., Baysinger, M., Greenburg, A. G. & Utley, J. R.** : Extending the limits of hemodilution on cardiopulmonary bypass using stroma - free hemoglobin solution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **81**, 155 - 162 (1981).
- 23) 岩 喬 : 自家血による体外循環法. *日臨外雑誌*, **36**, 254 - 256 (1976).
- 24) 土屋和弘, 上山武史, 寺中正昭, 永井晃, 河北公孝, 関雅博, 川浦幸光, 岩 喬 : 自家血による体外循環法. *日外会誌*, **75**(臨時号), 152 (1974).
- 25) 岩 喬, 土屋和弘, 河北公孝, 永井晃, 坂東健, 申東奎, 関雅博, 上山武史, 村上誠一 : 自家血による開心術. *日胸外雑誌*, **23**, 1099 - 1106 (1975).
- 26) 岩 喬, 河北公孝, 土屋和弘 : 体外循環の最近の進歩 (日本人工臓器学会編) 15 - 24 頁 1976.
- 27) 河北公孝, 岩 喬, 申東奎, 船木芳則, 村中幸夫, 横井克己, 村北和宏, 木元春生, 村上誠一 : 自家血による体外循環の臨床的検討. *日外会誌*, **79**, 1535 - 1542 (1979).
- 28) **O. Siggaard - Andersen** : Blood acid - base alignment nomogram. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **15**, 211 - 217 (1963).
- 29) **Severinghaus, J. W.** : Blood gas calculator. *J. Appl. Physiol.*, **21**, 1108 - 1116 (1966).
- 30) **Huckabee, W. E.** : Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J. Clin. Invest.*, **37**, 244 - 254 (1958).
- 31) **Ochsner, J. L., Mills, N. L., Leonard, G. L. & Lawson, N.** : Fresh autologous blood transfusion with extracorporeal circulation. *Ann. Surg.*, **177**, 811 - 816 (1973).
- 32) 星野俊一 : 無血体外循環の研究, 自験例 30 例の成績と本法の適応限界について. *胸部外科*, **29**, 153 - 162 (1974).
- 33) **Barnard, M. S., Saunders, S. J. & Eales, L.** : Hypokalemia during extracorporeal circulation. *Lancet*, **1**, 240 - 242 (1966).
- 34) **Beall, A. C., Yow, E. M. & Bloodwell, R. D.** : Open - heart surgery without blood transfusion. *Arch. Surg.*, **94**, 567 - 576 (1956).
- 35) **Ebert, P. A.** : Persistent hypokalemia following open - heart surgery. *Circulation suppl. I*, **31**, 137 - 138 (1965).
- 36) **Pacifico, A. D.** : Acute alterations of body composition after open intracardiac operations. *Circulation*, **41**, 331 - 341 (1970).
- 37) **Das, J. B.** : Water and cation content of red cells and muscle tissue before and after cardiopulmonary bypass, the effects of the osmolarity of the perfusion prime. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **57**, 824 - 836 (1969).
- 38) **Kirch, M. M.** : Effect of extracorporeal circulation on total blood potassium. *Arch. Surg.*, **101**, 500 (1970).
- 39) **Lilleaasdn, P. & Stokke, O.** : Moderate and extreme haemodilution in open - heart surgery; electrolytes, urea, caratinine and osmolality. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **39**, 125 - 132 (1979).
- 40) **Michalski, A. H., Lowenstein, E., Austen, W. G., Buckley, M. J. & Laver, M. B.** : Patterns of oxygenation and cardiovascular adjustment to acute transient normovolemic anemia. *Ann. Surg.*, **167**, 946 - 965 (1968).
- 41) **Cooper, J. D., Maeda, M. & Lowenstein, E.** : Lung water accumulation with acute hemodilution in dogs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **69**, 957 - 965 (1975).
- 42) **Erdmann, A. J. III, Geffin, G. A. & Barrett, L. V.** : Increased myocardial water content with acute Ringer's lactate (RL) hemodilution in dogs. *Circulation suppl. III*, **50**, 18 (1974).
- 43) **Hallowell, P., Bland, J. H. L., Dalton, B. C., Erdmann, A. J. III, Demetrios, G. L., Laver, M. B. & Lowenstein, E.** : The effect of hemodilution with albumin of Ringer's lactate on water balance

- and blood use in open - heart surgery. *Ann. Thoracic Surg.*, **25**, 22 - 29 (1978).
- 44) English, T. A., Diyerneess, S. & Kirklin, J. W.: Changes in colloid osmotic pressure during and shortly after open intracardiac operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **61**, 338 - 341 (1971).
- 45) 川島康成, 高野久輝: 体外循環の最近の進歩(日本人工臓器学会編) 1 - 13 頁 1976.
- 46) Kawashima, Y., Yamamoto, Z. & Manabe, H.: Safe limits of hemodilution in cardiopulmonary bypass. *Surgery*, **76**, 391 - 397 (1974).
- 47) Kawamura, M., Minamikawa, O., Yokochi, H., Maki, S., Yasuda, T. & Mizukawa, Y.: Safe limit of hemodilution in cardiopulmonary bypass, comparative analysis between cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Japan. J. Surg.*, **10**, 206 - 211 (1980).
- 48) Kolff, W. J., Effler, D. B. & Groves, L. K.: Disposable membrane oxygenator and its use in experimental surgery. *Cleveland Clin.*, **23**, 69 - 72 (1956).
- 49) DeWall, R. A., Lillehei, R. C. & Sellers, R. D.: Hemodilution perfusions for open - heart surgery, use of five - percent dextrose in water for the priming volume. *New Engl. J. Med.*, **266**, 1078 - 1084 (1962).
- 50) Peretz, D. I., Scott, J. D., Dossetor, J. B., MacLean, L. D. & McGregor, M.: The significance of lacticacidemia in the shock syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **119**, 1133 - 1140 (1965).
- 51) Canizaro, P. C., Prager, M. D. & Shires, G. T.: The infusion of Ringer's lactate solution during shock, changes in lactate, excess lactate, and pH. *Am. J. Surg.*, **122**, 494 - 501 (1971).
- 52) Niinikoski, J., Laaksonen, V., Meretoja, O., Jalonen, J. & Inberg, M. V.: Oxygen transport to tissue under normovolemic moderate and extreme hemodilution during coronary bypass operation. *Ann. Thoracic Surg.*, **31**, 134 - 143 (1981).

An Experimental Study on the Safe Limit of Extreme Hemodilution during Extracorporeal Circulation Kimitaka Kawakita, Department of Surgery (1), School of Medicine, Kanazawa University (Director: Prof. T. Iwa), Kanazawa, 920—J. *Juzen Med. Soc.* **92**, 12—22 (1983)

Key words: Cardio-pulmonary bypass, Hemodilution, O₂ transport capacity, Lacticacidemia.

Abstract

Extracorporeal circulation without blood transfusion under normo- or moderate-hypothermia was studied to know the safe limitation of hemodilution using 45 dogs. According to the hematocrit values during perfusion, the experiments were divided into three groups: group I, below 10%; group II, 11-20%; and group III, 21-30%. The changes of serum electrolytes, serum protein, oncotic pressure, oxygen transport capacity and lacticacidemia due to tissue hypoxia were studied before, during and after perfusion. Heart-lung machines were primed with lactate Ringer's solution containing 3% dextran and no homologous blood was used.

There were no significant changes in the hematocrit value during perfusion in the three groups. Concealing of diluent or blood from circulating system was not observed. There were no significant changes in serum electrolytes. The oncotic pressure was well tolerated in spite of severe hemodilution or at a low level of serum protein, such as 2.8 gr/dl in group I. No sign of post-operative edema was observed. Oxygen transport capacities were diminished according to hemodilution, and statistically significant fall was observed in group I, but there was no difference between group II and III. Elevation of excess lactate level due to tissue hypoxia was significant in group I, but not in group II and III. Recovery of lacticacidemia was especially poor in

group I.

The results indicate that the tolerable hemodilution is 10% hematocrit value due to a fall of oxygen transport capacity and tissue hypoxia in spite of well-maintained perfusion under severe hemodilution.