

各種低体温法の研究

——特に循環動態の検討——

金沢大学医学部第一外科教室 (主任 卜部美代志教授)

村 上 誠 一

上 山 武 史

(昭和40年5月22日受付)

最近、生体の新陳代謝の低下、組織の酸素消費量の減少をはかる目的で、低体温法が広く行なわれるようになってきた。

まず、心、大血管領域においては、血流の遮断許容時間の延長を企図し、1953年 Lewis and Taufic²⁸⁾、Swan⁵¹⁾らが表面冷却法によつて心房中隔欠損閉鎖術に成功し、1954年には De Bakey⁹⁾、Blades⁶⁾らは胸部大動脈瘤の切除に成功をおさめた。さらに、脳外科領域では Lundberg (1956)³³⁾、桂 (1957)²⁴⁾らが脳幹部腫瘍の剥出に応用し、そのほか、重要臓器に対する大侵襲が予測される場合に、生体の過剰防衛反応の抑制という低体温法の長所が利用されている。

しかし、非冬眠動物である人間においては、低体温は冬眠動物におけるそれと異なり、生理的 balance の上に立つたものでなく、基盤に全身麻酔あるいは自律神経遮断剤を使用した強制低体温法であるために、生体の生理的平衡状態は乱され勝ちであり、一方、血流遮断許容時間にも制限があることが次第に明らかになってきた。これらの欠点を補うために、表面冷却法によつて体温をさらに下降せしめる超低体温法の研究が盛んとなり、一方、体外循環下に直接血液を冷却する core cooling も注目をあびるようになり、それぞれ臨床応用がなされている。

しかし、超低体温法は一部では卓越した成績を挙げているが、麻酔方法、術中術後管理に特殊な技術が要求され、加うるに、超低体温による脳障害、心停止剤使用による心筋壊死、長時間にわたる低体温下心 massage による心筋損傷などの欠点があげられ、広く採用されていない現状である。また、血液冷却による core cooling も、冷却中の臓器間温度較差にもとづく酸素解離の不均衡、末梢血管抵抗の増大、灌流方法の困難さに加え、術後、表面冷却法と同様に超低体温による脳障害もみられ、無差別に実施するというや

りかたは、すでに過去のものとなつた。

このようなことは、いずれも生体重要臓器の血流遮断許容時間の延長にのみとらわれて、極端に体温を下降せしめた結果、生体は長時間非生理的な状態に陥り、そのために起つたものといひ得よう。

現在の低体温法の臨床応用は、以上の如き紆余曲折を経て、一定の方式にとられることなく、症例に応じて生体の平衡を乱すことを最小に止めながら、低体温法の長所を最大に利用する方法を施行しているのが現状である。

本論文では、昭和33年より今日まで、金沢大学卜部外科教室において行なわれた低体温法について臨床例を中心として述べると共に、とくにその循環動態に関する問題点について検討を加える。

研究方法

1) 表面冷却に関する研究

雑犬を用い、主として表面冷却による低体温施行中の脳循環を測定した。すなわち、Isomytal あるいは Ravonal 腹腔内注入によつて麻酔を行なつた後気管内挿管を行なつて呼吸を維持し氷水浸漬法によつて冷却した。頭頂部に切開を加え、正中静脈洞より catheter を挿入し洞交会部より脳静脈血を採血、頸動脈から動脈血を採取した。脳血流量は赤血球に放射性 Cr⁵¹または I¹³¹を label したものをを用い Stewart-Hamilton 法で測定された。脳動静脈血酸素較差は van Slyke 法で求められた。この他、脳の酸素要求量は脳実質を、Warburg 検圧計により処理して求められた。動静脈血圧の変化、心電図および脳波所見が検討された。

2) 表面冷却法と血液加温 (V-A shunt) 体外循環併用の研究 (図1)

表面冷却における血流遮断許容時間の延長と、加温時の速かな心拍再開を企図して次の如き実験を行なつ

た。

腹腔内薬剤注入法による麻酔犬を氷水浸漬法で冷却し、直腸温 20~25°C で開胸する。heparin 投与後、上下大静脈に cannula を挿入して重力吸引により脱血しこれを定温に保ちながら pump を用いて右股動脈より送血する。心内操作を終了した後に直ちに部分灌流として血液の一部は自家肺を通し、一部は heat exchanger により加温して股動脈より注入した。この際灌流量 20~30 cc/kg/min の緩徐加温と 50~60 cc/kg/min の急速加温群とに分けて、それぞれの直

腸温、食道温の推移、動静脈血圧、血中酸素含量、E.C.G, E.E.G 等の変化を観察した。

3) 循環血液冷却法による体腔冷却 (core cooling) に関する研究

a) 非開胸全血灌流冷却群 (図2)

本研究は、脳手術等の際に、無血手術野を得るために行なわれたもので、主として、灌流動態の検索を行なった。すなわち、腹腔内麻酔剤注入による麻酔犬に、頸静脈及び股静脈から cannula を挿入して上下大静脈に固定し、脱血にあて、人工心肺装置に heat

図1 人工心肺を用いない灌流法 (V-A shunt)

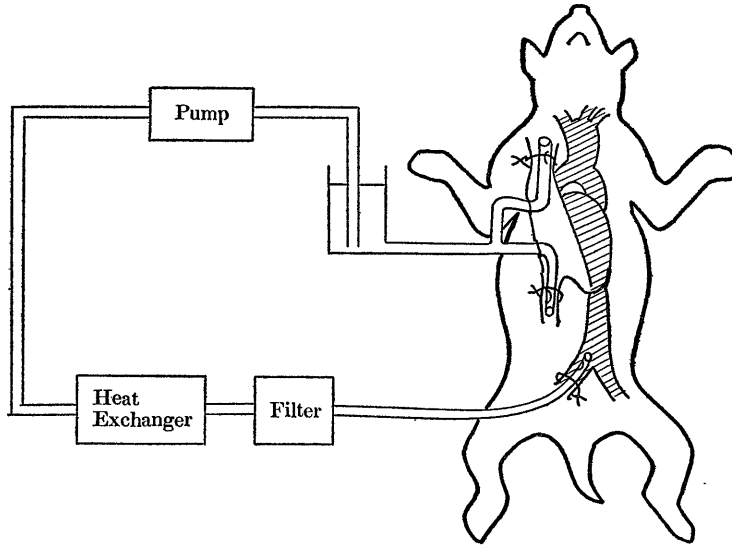
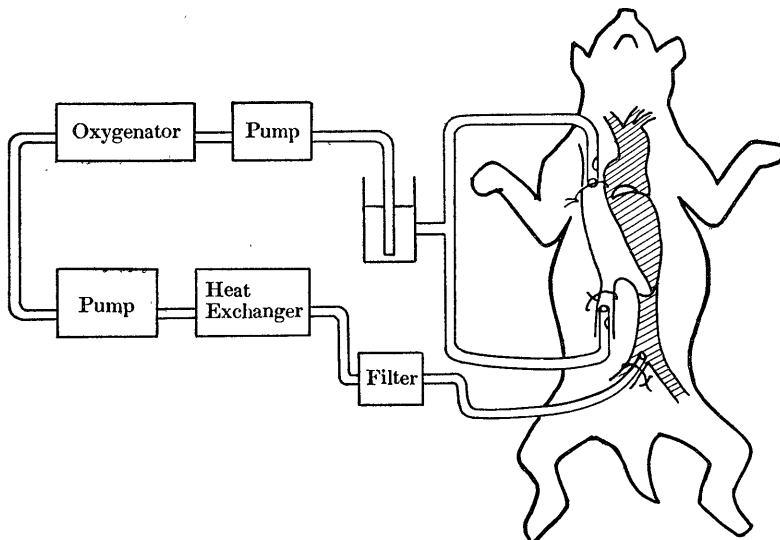


図2 人工心肺と熱交換器の併用 (非開胸法)



exchanger を組み合わせて約 20°C に冷却した。灌流停止時間は 0 から30分間までの種々の長さに及んでいる。全例心停止に至るまで冷却したわけではない。

b) 開胸全血灌流冷却群 (図3)

主として体温 20~25°C における灌流停止許容時間の限界を求めるために、人工心肺装置に heat exchanger を併用し、20分間停止4頭、30分間停止2頭、60分間停止5頭について、直腸温、動静脈血酸素含量、pH、乳酸、焦性ブドウ酸などの変化を測定した。

c) 血液希釈による血液冷却群 (図3)

全血灌流血液冷却群において、20~25°C の体温で、循環動態に混乱が生じ、とくに灌流停止を行なった際にはこれが著しくあらわれ、脱血量と送血量の間の均

衡が保ち難く、低流量灌流を余儀なくされる場合が多い。この対策として、5%ブドウ糖液、生理的食塩水、Rheomacrodex などによる血液希釈を試みた。さらに Zuhdi 型無充填人工心肺に模して小型化した装置を作製し(図4)現在、実験の段階を経て臨床使用中である。

この実験群では、主として血液希釈の生体に及ぼす影響と循環動態とについて検討した。

研究成績

1) 表面冷却による低体温法の限界温度

動物実験による検索の結果、脳血流量は冷却に従って漸次減少するが、29°C では冷却前値の78%を示し、

図3 人工心肺と熱交換器の併用 (開胸法)

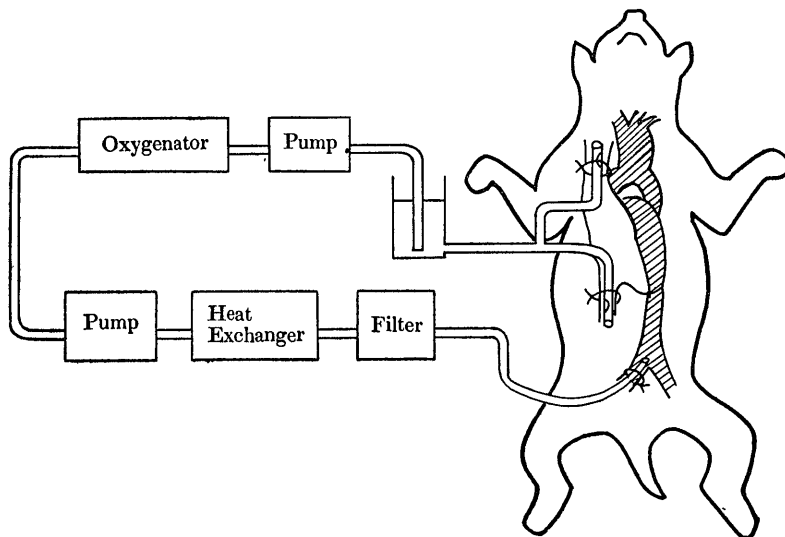
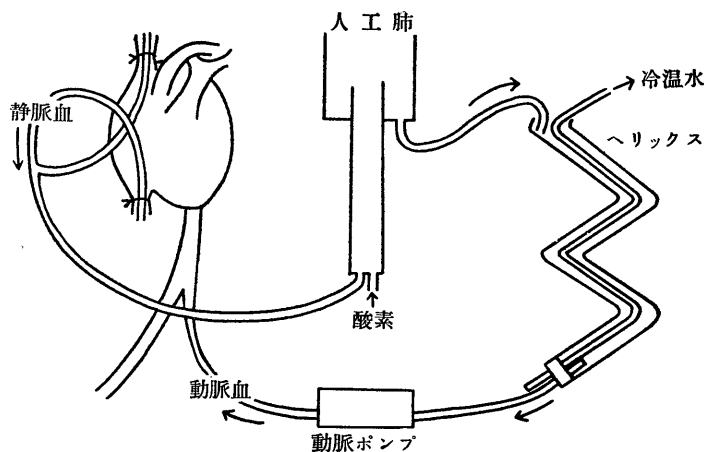


図4 無血人工心肺回路



27°C では53%を示す。一方動脈血の酸素含量は 28°C で殆んど100%に近づくが、静脈血のそれは 27~28°C で90~96%となり、動静脈血酸素較差は減少する。これら血流量と、酸素較差とより脳の酸素摂取量を求め、これと、Warburg 検圧計から求めた脳の酸素要求量との減少率を比較した結果、図5の如く、27°C を境として酸素要求量が酸素摂取量を上廻るようになることを知った。すなわち、脳においては酸素負債が生じているわけであり、27°C では約15%、25°C では約20%の負債になる。これは hemoglobin の酸素解離曲線が低温になるに従つて左方へ移動することに起因していると考えられる。このことは糖代謝面からもうかがうことができる。すなわち、体温の下降と共に乳酸、焦性ブドウ酸が増加してくることから、嫌気性代謝が起つていることが推測されるのである⁵⁴⁾。

このように、27°C を境として、血中に酸素があるにも拘らず組織はこれを摂取し利用することができない状態が起つてくるので、表面冷却による低体温法の

限界は 27°C 附近であり、これ以下の低体温では、重要臓器とくに脳に悪影響を及ぼすものと考えた⁵³⁾。

2) 表面冷却に V-A shunt を併用した場合の血流遮断許容時間

表面冷却では 27°C を境として、血流遮断を行なわなくとも、組織はすでに低酸素状態になっている。これに血流遮断を行なえば、生体は静止した血液に含まれている僅かの酸素を消費するのみであり、このために急激に嫌気性代謝が起り、acidosis となり、ひいては心能力の低下による心拍出量の減少を招来することになる。このため、血流遮断許容時間は、常温の3分間に対し、27~29°C では8~10分間と余り延長されないのである。これに対して、acidosis を防止すると共に、再加温時に心拍を順調に再開せしめるためには、27°C 以下では何らかの補助的手段が必要となる。私共は、表面冷却により、25~27°C に達したとき開胸を行ない、heparin 投与後、上下大静脈に cannula を挿入して脱血にあて、一方、股動脈より送血用 cannula を挿入し、血流遮断中も pump によつて血液を循環せしめ、遮断解除後再加温時には、この回路に組み込まれた heat exchanger で血液を加温し直接に心臓をあたためて、心拍を速かに回復せしめることを企図した。本実験でも、27°C の低体温では血流遮断が30分間以上に及ぶと心筋の状態は不良となり、若干の延長はもたらすことができたものの安全限界は20分間と考えられた。

なお、生体は、27°C においては生体の酸素要求量が42%であるのに対して、20°C 附近では約25%に減少する。そこで、20~25°C 冷却犬にV-A shunt を併用した結果、30分間の血流遮断を行なつても半数以上が回復、生存し得た(図6)。

図5 表面冷却法による脳酸素摂取量と酸素要求量 (11匹平均)

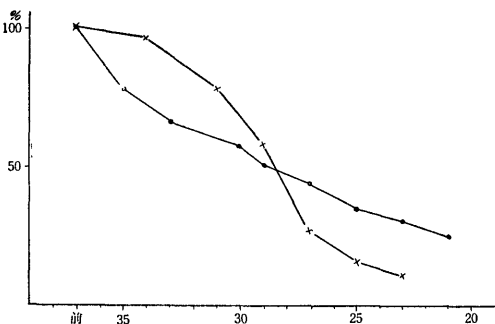
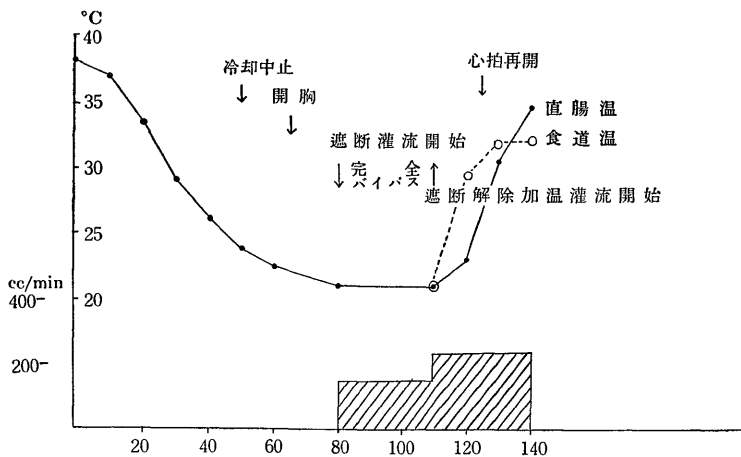


図6 表面冷却+V-A Shunt 再加温 30分遮断犬 12kg ♂



3) 人工心肺装置と低体温法との併用

人工心肺装置の発達と共に、いわゆる *perfusion syndrome* は減少してきているが、常温で大流量灌流を施行するとやはり循環動態の混乱や血液の破壊などが強く起ってくる。一方、常温下では血流遮断許容時間や灌流停止許容時間は極めて短かく、加うるに心停止をさせて心内操作を行なうことも甚だ困難である。これらの不備を補う目的で、血液の冷却による低体温法すなわち *core cooling* を行ない、両者の長所を生かすことが計画された。この場合には、生体の温度が下降すると共に酸素必要量が減少するので、従来の如き大流量の灌流を必要としないから、人工心配装置は遙かに小型化することができ、*priming volume* も節減することができる。

本法の施行に先立つて、私共は能率のよい *heat exchanger* を度々改作し、ほぼ満足すべきものを作製した。また、昨年、Med-Science 社製の Brown-Harrison 型熱交換器も入手したので、専ら臨床に用いている。以下結果を述べる。

(i) 全血灌流と稀釈血灌流との比較

熱交換器の性能が向上するに従い、冷却速度は漸次増大した。しかし、全血灌流では、20°C 以下に冷却がすすむと、静脈血の還流が不良となり、30分間の血流遮断実験の結果、成績は不良であつた。このことは冷却が急速であればあるほど強くあらわれたので、私共は比較検討の結果、至適冷却速度を 1.0~1.5°C/min と定めた。この要求を満たすためには灌流量は 20~40 cc/kg/min が妥当である。この時の血圧、脈拍の変化は図7に示す如くであり、冷却と共に低下、減少するが、このうち血圧は 30°C 以下では 70~90

mmHg に安定する。20~25°C に至つても血圧は約 70mmHg に保たれるものが多いが、これが著しく低下した場合は、末梢循環不全が生じたことを意味し、予後は不良であつた。

これ以下の灌流量では、末梢循環は長時間非生理的な状態にさらされるため却つて循環動態は混乱する。

全血灌流による *core cooling* では、当然血液の粘稠度は上昇し、末梢血管抵抗は増加し、*sludging*¹⁶⁾ などが生ずる。これが原因となつて、血液の *pooling* ないし *sequestration*^{27) 31)} が起るのであろう。この欠点を除去するために、5%ブドウ糖液、生理的食塩水などを用いて血液を稀釈して *core cooling* を試みた。この場合、稀釈には自ら限度があり、私共の実験では 100cc/kg 以上に及ぶと、弛緩性出血傾向、肺や脳などの重要臓器の浮腫などが起り、長期間生存は得られない。最も適当な稀釈度は 20~40 cc/kg であり(表1)、全例生存した。この時の灌流状態は図に示す如くで、全血灌流に比較して安定している(図8)。

稀釈に用いる材料とその組み合わせについては、現在なお検討中である。

(ii) 灌流量によつて生ずる臓器間の温度差とその影響

灌流量を小さくして、部分灌流を行ないながら緩徐に冷却する場合には、心臓から拍出される血液と人工心から送入される血液は大動脈内で衝突し、灌流量が大きいほど中枢側においてこの衝突が起ることになる。この関係は図9に示した血液分布図によつて理解されるが、いずれにしても腹腔内諸臓器が先に冷却され、心臓や脳は比較のおそくまで高い温度に止つており

図7 灌流経過 (雑犬 ♂ 15kg, 灌流量 400cc/min.)

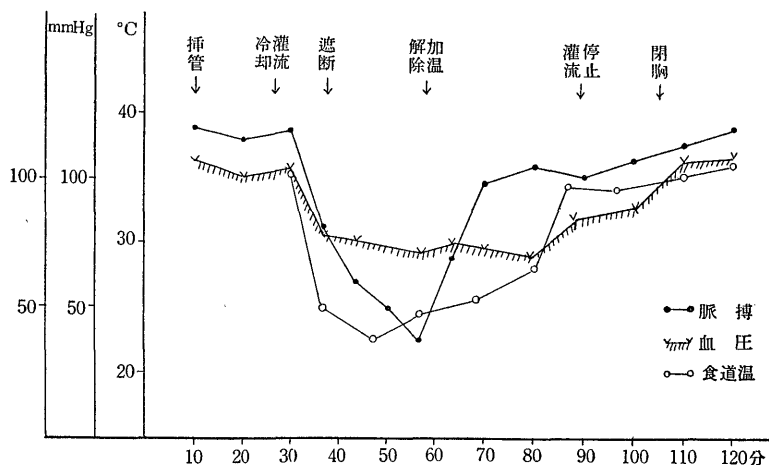


表1 灌流過程

No.	体重	性	装置充填量				灌流時間分	遮断時間分	最低食道温 °C	流量 cc	転機	
			新鮮血	5%G	生食水	レオマクロデックス						
5	18	♂		550			80	20	23.5	600	生	存
6	10	♂		300			55	25	24.0	300	生	存
7	18	♂		500			75	30	25.5	550	生	存
8	20	♂		600			65	30	26.0	600	生	存
9	15	♂			350		65	20	23.0	500	生	存
10	20	♂			400		75	20	24.0	500	生	存
11	10	♀				450	65	20	22.5	650	生	存
12	15	♂				700	85	20	24.5	800	生	存
13	17	♂		300	150	150	65	30	21.0	450	生	存
14	15	♀		300	150	150	70	30	23.5	300	生	存
15	10	♀		200	100	100	80	30	20.5	400	生	存

図8 人工心肺稀釈血 (20~40cc/kg) での灌流状態 15kg ♀

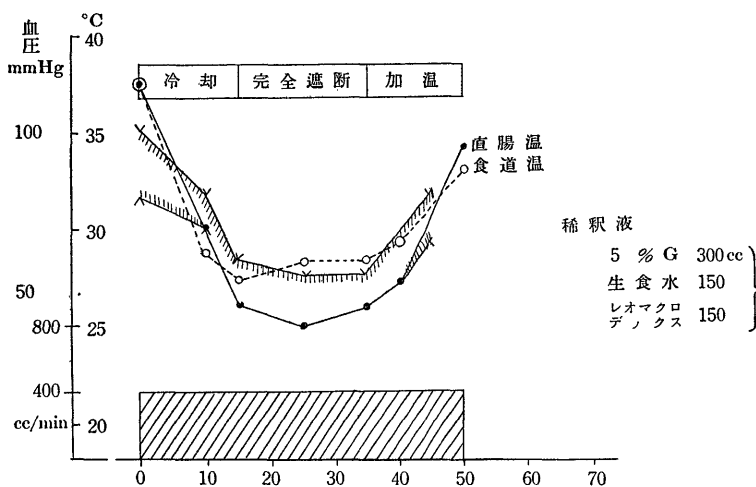
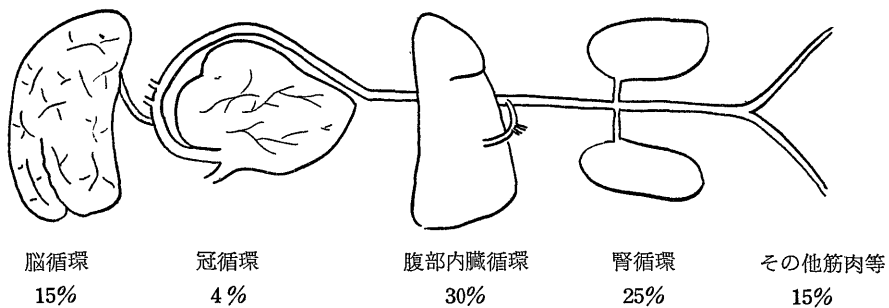


図 9



(図10), 冷却が進んで心拍出量の低下が起るに従い, 急速に冷却されるようになる. この時期, すなわち 20~25°C が灌流停止, 心内操作に適した時期である.

これら灌流量の増減に伴う諸変化では, ガス代謝および糖代謝などにはとくに異常をみとめないが, これに完全遮断が加わると急速冷却を行なったものでは, 乳酸, 焦性ブドウ酸が著しく増加する. この最大の原因は, 臓器間の温度差が大となり, 高温の臓器に, hemoglobin の酸素解離が困難となつた血液が流れることになるので, 結局, 酸素負債が増大してゆくことに帰すべきものと考え.

(iii) core cooling と血流遮断

17~20°C に冷却すると, 心拍は停止するかまたは極度に徐脈となり, 心内操作は容易になるが, 完全な dry field を得るためには, 体外循環の停止すなわち perfusion arrest あるいは大動脈の遮断を必要とする. もし, perfusion arrest が許されるものならば, perfusion syndrome の抑制という意味でも大動脈遮断より好ましいことはいうまでもない. この場合問題となるのは, やはり心臓や脳の血流停止許容時間

図10 臓器間温度差

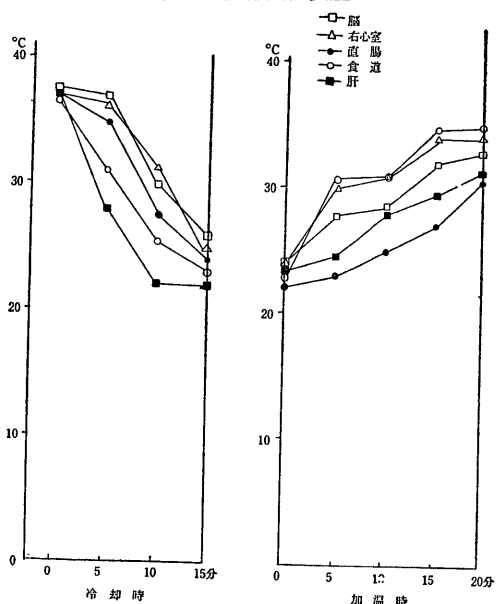


図11 30分 Perfusion Arrest No.25

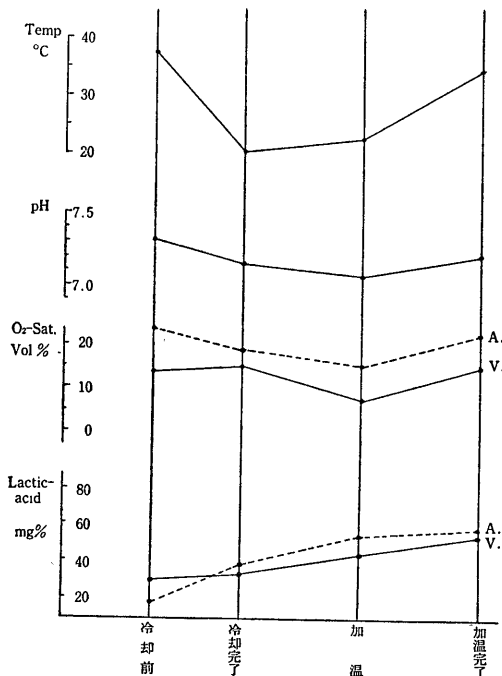
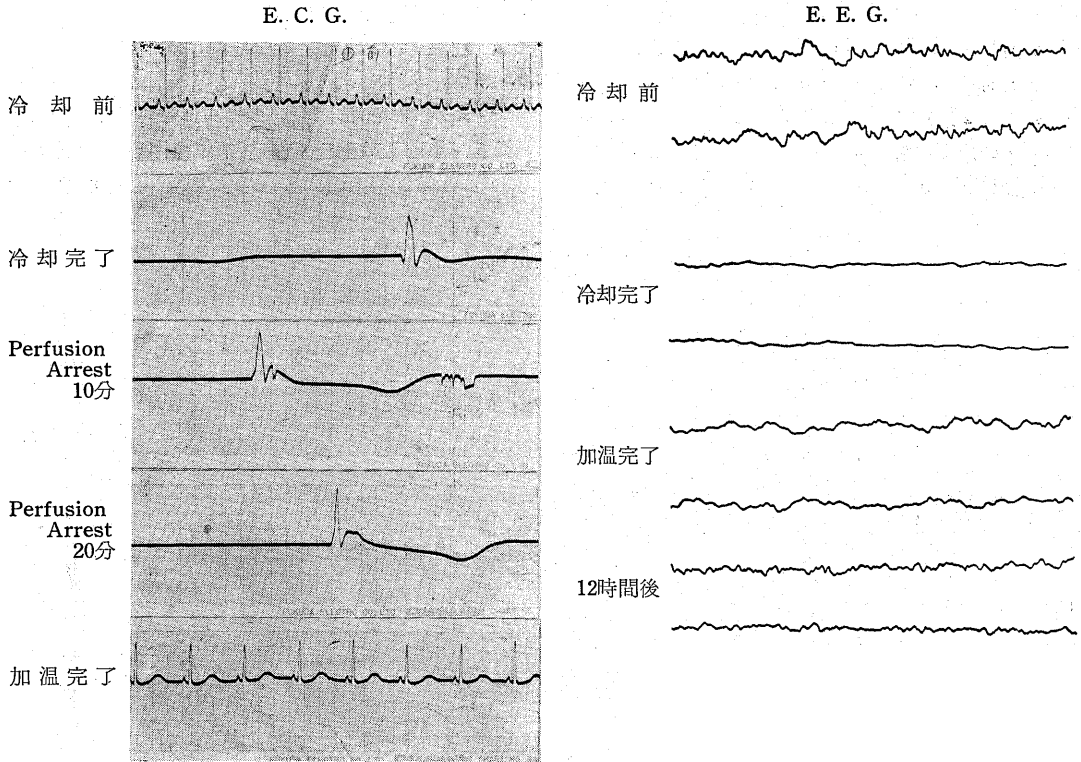


表 2

Arrest 時間	実験号	体重 kg	性	最低 食道温	手術内容	予後	
20 分	No. 29	17	♂	18.6	右室切開	生	胸腔内出血
	No. 28	15	♂	20.0	右室切開	生	
	No. 27	13	♀	19.6	右室切開	生	
	No. 26	20	♂	19.2	右室切開	死	
30 分	No. 25	16	♂	20.2	右室切開	生	術後低血圧
	No. 24	14	♀	19.2	右室切開	死	
1 時間	No. 19	18	♂	20.0	右室切開	死	心博再開せず 低血圧, 肺水腫 低血圧 細動除去困難 低血圧
	No. 22	10	♀	18.4	右室切開	死	
	No. 24	16	♀	19.6	右室切開	死	
	No. 21	13	♂	20.4	右室切開	死	
	No. 19	12	♂	21.2	右室切開	死	

図12 20分 Perfusion Arrest



である。私共は、この問題を検討するために、core cooling を行ない 20°C 前後の低体温下で、20分、30分および60分間の perfusion arrest を試みた。その結果は表2に示す如くで、pH, Po², Pco², 糖代謝の面よりみた場合、正常に core cooling が施行される限りでは、約30分間までの perfusion arrest は安全であり(図11)、大部分のものは順調に回復し得た。この場合、ECG や EEG も灌流再開と共に速かに術前状態に回復している(図12)。

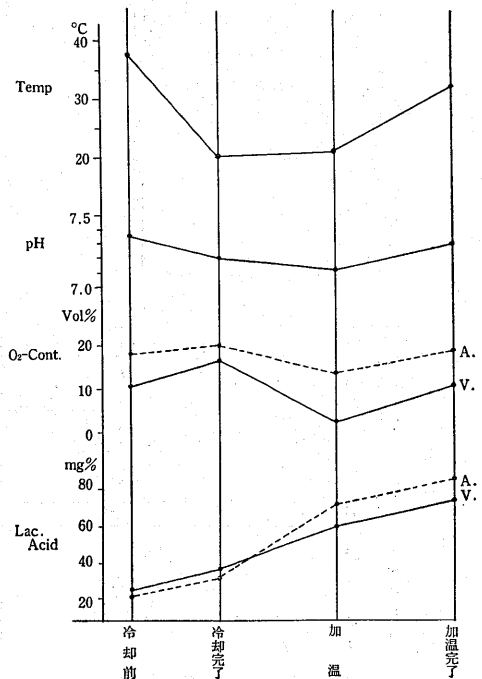
これに反して、perfusion arrest が60分間に及ぶと、心拍再開は頗る困難となり、たとえ心拍が再開しても心筋の収縮力は微弱で、ECG 上 ST の下降ないし逆転、A-V block などの異常所見が多発し、血液ガス、pH、糖代謝などにも偏位が強くあらわれている。最も著明な変化を呈したものは EEG であり、大部分の例においては再灌流を行なつても殆んど所見の改善の微なく、平低化したまま経過した(図13, 14)。

低体温法の臨床応用例の成績

1) 表面冷却法による心大血管手術

表面冷却法により心大血管手術を行なつた例は、ASD の4例、胸部大動脈瘤の1例、腹部大動脈破裂の1例、計6例である。その詳細は表3に示す如く

図13 1時間 Perfusion Arrest No.21



で、死亡例は1例もなく全例順調に回復している。ASD の場合には、直腸温は 25.5~27.9°C で、これに対して血流遮断時間は12~9分間であったが、いずれも血流遮断によると考えられる後遺症をみとめていない。その1例について、術中経過を示すと図15の如くである。胸部大動脈瘤では、最低直腸温 26.5°C で左鎖骨下動脈直下で大動脈を遮断し、動脈瘤切除、

teflon graft 移植を行なった後、1時間後に遮断を解除しているが、下半身の神経障害や肝、腎など実質臓器の機能障害などをみとめなかつた。

2) 表面冷却による脳手術

脳外科においては、低体温は、(1) 脳の代謝の抑制、(2) 脳浮腫の防止、(3) 脳の被刺戟性の低下等をはかる目的で利用されている。この際注意しなければ

図14 60分 Perfusion Arrest

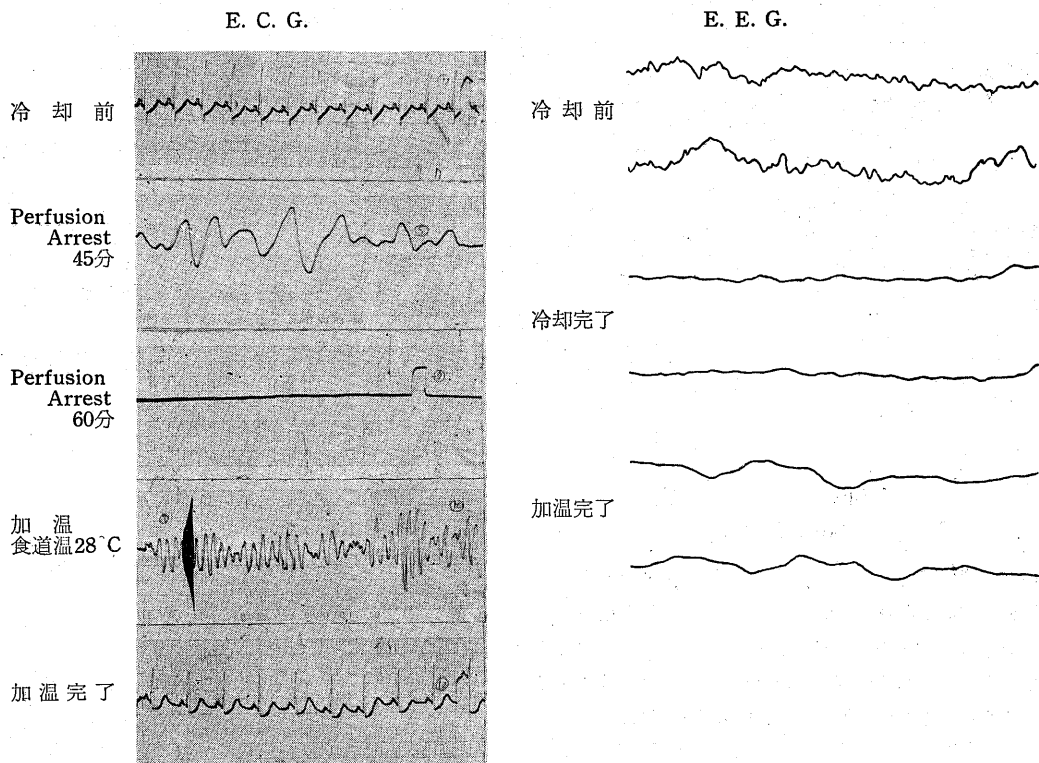


表3 低体温による心大血管手術例

		性	年齢	診 断	最 低 温 度	遮 断 時 間	予後	備 考
表面冷却法	上 ○ 三 ○	♂	55	胸部大動脈瘤	26.5	60分	生	左鎖骨下部で遮断 腎動脈下部
	岩 ○ 時 ○	♂	15	A.S.D	27.9	9分	生	
	川 ○ 久 ○	♂	30	腹部大動脈破裂	28.0	55分	生	
	中 ○ 悦 ○	♂	22	A.S.D	25.5	12分	生	
	久 ○ 政 ○	♂	25	A.S.D	27.0	11分30秒	生	
林 ○ 恵 ○	♀	9	A.S.D	27.2	9分55秒	生		
体外循環還法	宮 ○ 圭 ○	♂	3	Falot T.	17.0	13分, 22分, 38分 10分	死	全血灌流 Zuhdi 氏式
	古 ○ 樹 ○	♂	11	A.S.D	29.0		生	
	山 ○ 達 ○	♂	16	A.S.D	26.8		生	
	大 ○ す ○ 子 ○	♀	11	V.S.D	24.8		死	
	沢 ○ 正 ○	♀	13	V.S.D	24.7		生	

ならないことは、手術が長時間にわたることが多いため、時として体温が 27°C 以下になることがあり、この状態ではさきに述べた如く脳に酸素負債が生じ、これにもとづいて脳浮腫、神経細胞の損傷などが起るほかに、心臓では、心筋の被刺戟性がたかまるために、上室性あるいは心室性期外収縮さらに心室細動発生などが危惧されるようになる。とくに、心室細動が一旦発生した場合には、開胸が行なわれていないので致命的となりかねない。

私共は、低体温法を脳手術に応用する際に、侵襲の部位によつてそれぞれ至適冷却温度を決定すべきであると考へており、その結果はすでに発表した⁵⁴⁾。

3) core cooling による心手術

全血灌流による core cooling を行なつたのは、Fallot 氏四徴症 1 例のみである。すなわち、最低腸直温 17°C で、血流遮断時間は途中一時的の遮断解除をはさんで、13分、22分、38分、10分の合計83分間に及んでいる。心内操作終了後再加温灌流を開始し、途中心室細動の発生をみたが、そのまま灌流を続けて、33.5°C で countershock によつて心拍を再開せしめた。しかし、心拍出力は微弱で、再び心室細動に陥り、遂に心静止に至つた。この症例は、肺動脈の狭窄が円錐部ないし弁のみに止まらないで左右肺動脈全域に及んでいた上に、間歇的ではあつたが合計83分間に

図15 表面冷却による心内手術 K. H. ♀ 9j 遮断時間 9分55秒

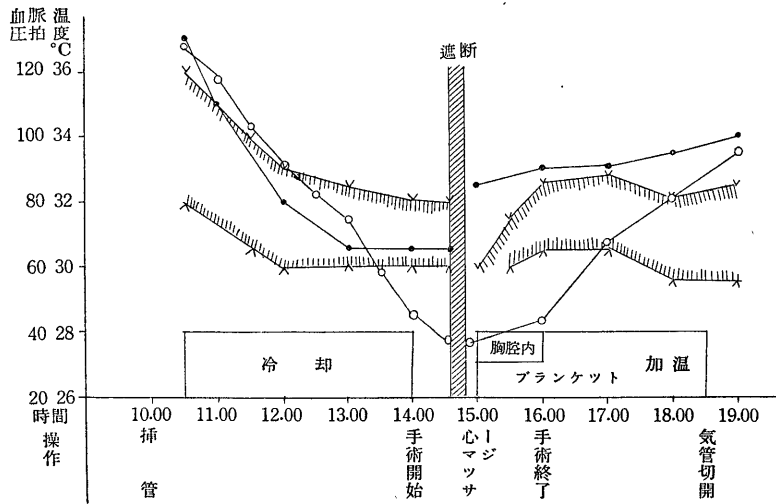
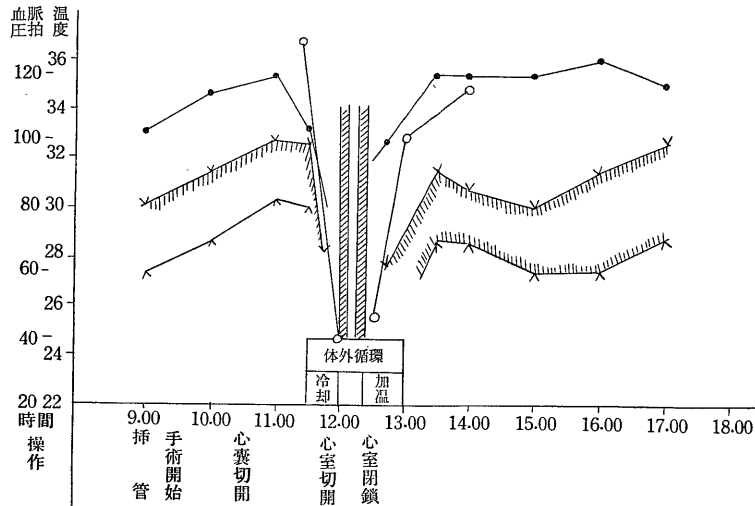


図16 Core cooling による心内手術 M. S. ♂ 13j 遮断時間 9分+16分



及ぶ血流遮断を行なつたために死亡したものと考えられる。

その他の5例は、表の如く、すべて血液稀釈灌流ないし無充填血法を行なつており、死亡した症例は、無充填血法で行なつた VSD の1例である。本例は、最低直腸温 24.8°C で、30分間の血流遮断を行なつたが、再加温後も心拍が弱く心室細動に陥り、心 massage および countershock も功なく、遂に回復しなかつたものであり、無充填血法の限界がほぼこの附近にあることを示しているものと考えている。

他の VSD 1例について説明すると、最低直腸温 23.7°C で、90分間灌流を行なつた。この間に血流遮断が9分間と16分間の2回にわたつて行なわれているが、経過は図16に示す如く極めて順調であつた。本例の冷却速度は、0.5°C/min であり加温速度は 0.3~0.5°C/min である。ASD の2例では遮断時間も短くはあつたが、いずれも経過良好で生存している。

考 察

1) 表面冷却の限界とその応用

表面冷却による中等度低体温法 (27.0~32.0°C) は操作が比較的簡単で人工心肺の如く大量の血液を必要とせず、10分間ぐらいの範囲ならば血流遮断を安全に行ない得るので、本法は1953年、Lewis 及び Taufic²⁸⁾ らの心房中隔欠損閉鎖術に応用して成功以来、Bailey¹⁾、Swan⁵²⁾ らにより一般化されて今日まで多数の症例について報告されている。低体温法によつて、血流遮断許容時間が延長されるのは、低体温によつて組織の新陳代謝が低下し、酸素消費量が減少するので、血流停止中は血中に含まれている酸素はゆつくりと消費されるようになる。それ故、血中の酸素が悉く消費し尽されるまでに血流を再開すれば、何らの障碍を貽すことなく元の状態に復させしめることができるという考えにもとづいている。このことは、一方においては、血流遮断許容時間に一定の制限が生じてくる理由にもなるのであり、心室細動と共に表面冷却法による低体温法の問題点となつている。心室細動の発生に関しては従来から多くの意見があるが未だに原因が解明されていない。このうち、低体温それ自体に原因があるものとするとして、Hegnauer²¹⁾ らは、低体温が心筋の興奮性と被刺戟性をたかめるとしており、一方、Sealy⁴⁷⁾ は心臓内の温度差によるものとしているが、実験的並びに臨床的にも冷却、加温が急速すぎた場合には、細動の発生頻度が大きくなるようである。なお、Swan¹⁷⁾ は体温 27°C を境として心室細動が多発するということを指摘している。心室細動の

発生に関する他の説明としては、血流遮断時間が長ければ長いほど細動発生が多いという既知の事実から、血液性状の変化にその原因を求めるものも多い。Edwards¹³⁾ は低酸素血症を、Montgomery³⁷⁾ は電解質の変化を、Hegnauer²¹⁾ は pH が酸性に傾くことを、Niazi and Lewis³⁰⁾ らは急速な pH の変化をそれぞれ主要因子と考えている。私共の経験でも、実験例あるいは臨床例の如何をとわず、心室細動は血流遮断が延長したものかあるいは、冷却中何らかの原因で循環動態を乱したと考えられる場合に多発しているようである。また、脳の酸素摂取量の測定結果をみても明らかな如く、27°C においては血流遮断以前に、すでに酸素負債が生じているようであり⁵⁴⁾、これと同様なことが他の臓器でも起つているということも考えられるので、結局、心室細動は低体温と、これに続く血流遮断によつて、全身的な非生理的状态が強く起つたために発生するものといひ得よう。

心室細動の予防策としては Sealy⁴⁶⁾、Johnson²²⁾ 並びに Carrey⁷⁾ らは quinidine の投与によつて心筋の被刺戟性を低下せしめることが有効であると述べており、Swan⁵¹⁾ は呼吸性 alkalosis にすることによつて acidosis を防止し、ひいては細動の発生も予防し得るとし、Montgomery³⁷⁾ は neostigmine や anticholinesterase を用いて自律神経系を遮断することにより予防し得ると述べているが、現在の段階では決定的な手段はないようである。私共は、頻回の countershock および長時間にわたる心 massage にも拘らず細動が再発するような状態でも、心臓を剔出して生理的食塩水に投入すると直ちに正常拍動に復することを経験している。core cooling により 20~25°C に冷却し、約30分間灌流停止を行なつた場合でも、ECG、EEG の所見や組織学的検索で何ら異常をみとめないという事実と併せて、心臓、脳、肝、腎等の諸臓器は、単独には 27°C 程度の冷却では20分間前後の血流遮断に充分耐え得るのであるが、全身的にみた場合には、各臓器における僅かな代謝異常が集積、相乗して、生理的 balance が乱れるものと考えられる。従つて、血流遮断許容時間の制限もまたこのような観点に立つて考慮されなければならない。

従来から、血流遮断許容時間を延長するために種々の試みがなされてきている。すなわち、

- (1) 超低体温法²⁾³⁸⁾⁵⁰⁾
- (2) 撰択的脳灌流法⁴²⁾²⁶⁾
- (3) 撰択的冠灌流法²³⁾⁴⁸⁾
- (4) 撰択的脳、冠流量法³⁴⁾

このうち、超低体温法は Otis⁴¹⁾ の述べている如

く、体温の低下と酸素消費量の減少で平行するならば、体温が低くなればなるほど血流遮断許容時間も延長するという考えにもとづいて検討されてきたのであるが、心室細動の発生、血液性状の変化、低体温による脳障害などの問題が附随し、臨床応用の段階には至らなかった。岡村⁴⁰⁾はこれに独自の麻酔管理方法を施行し、心停止剤を使用することによつて、27°Cで20分間、25°Cで30分間、20°Cで60分間の血流遮断が可能であることを確認すると共に、臨床例にも応用して成功をおさめている。しかし、本法には特殊な管理方法が必要であることのほかに、超低体温に対する生理的耐性の検討も完全といひ難い点があり、汎く使用されるに至っていない。

これに対して、撰択的灌流法は27°C附近まで冷却した後、血流停止に最も抵抗の弱い脳あるいは心臓に撰択的に灌流を行なう方法であるが、さきにも述べたように、血流遮断解除後は単一の臓器の障害によつて回復不能となる場合よりも寧ろ全身的な変化が重要な意義を有しているものであり、本法の手技の煩雑さに比して大幅な時間延長は期待できない現状である。

いずれにしても、根本的には心内操作中、遮断許容時間の制限がきれたときに、血流を再開させようとしても心機能がこれに伴わないことが多いので、これを促す目的で、胸腔内加温、心 massage あるいは counter shock などが必須の手段となつている。

以上のことから、私共は今日まで重症心不全例に使用されていた V-A shunt⁸⁾²⁰⁾を応用して、血流遮断中、完全に血流を停止せしめることなく灌流を続けることにより、血中の酸素をより充分に利用せしめて遮断許容時間の延長を企図すると共に、遮断時には heat exchanger によつて血液を加温して心筋の温度と直接上昇せしめて、速かに有効な心拍出を得る目的で実験を行つた⁴⁸⁾。しかし、27°C程度の低体温では、酸素消費量の減少は著明なものではなく、時間の経過と共に血中酸素含量は減少し、遮断許容時間は20分程度に止まつた。さらに、20~25°Cに冷却した場合についても検討を加えたが、V-A shuntの併用にも拘らず遮断許容時間は30分前後であつた。

結局、いずれの方法を用いても血流遮断中の hypoxia ひいては代謝の異常は避けられず生体は acidosis に傾き、心筋の能力の低下による低血圧を生じ、冠血流量減少、A-V block などがしばしばみとめられた。すなわち、如何に補助手段を駆使しても、表面冷却による中等度低体温法では、血流遮断許容時間を10分間以上に延長することは好ましいことではなく、これが本法の限界と考えられる。

大血管の手術に当つて、血流遮断を行なうために低体温法を利用したのは1954年の De Bakey⁹⁾ならびに Blades⁶⁾をもつて嚆矢とするが、その後も数多くの報告がある。教室の杉森⁴⁹⁾によれば、28~34°Cの低体温下では、胸部大動脈で60分間、腹部大動脈腎動脈分岐部直上では90分間の血流遮断を行なつても安全である。事実、私共も臨床例で、胸部大動脈瘤の切除に際して60分間の血流遮断を行なつたが、術後一過性の乏尿をみとめたほかとくに障害を貽すことなく順調に経過している。

また、脳手術、腹腔内手術などの如く、開胸操作を行わないうで低体温を施行する場合には、一旦心室細動が発生すれば致命的に終ることも考えられ、この他、さきにも述べた如く、血流遮断を施行しない場合でも27°C以下の低体温では、脳に酸素負債を生ずをおそれもあるので、この程度を臨牀的安完限界濃度と考えている。

2) core cooling の利点とその応用

血液冷却による低体温法は、1955年 Gollan¹⁸⁾が人工心肺装置に熱交換器を併用して実験を行なつて以来、Drew¹⁰⁾、Gordon¹⁹⁾らを経て Björk⁸⁾、Sealy⁴⁴⁾らによりひろく臨床応用がなされてきた。この方法には、体外循環を行なうことにより表面冷却による低体温法の短所を補うと共に、冷却することによつて人工心肺使用による機械的侵襲をより少なくするという利点があり、これによつて長時間灌流、血流遮断許容時間の延長、代謝の安定を得ることができ、寒冷心停止下における心内操作等が可能となつてきた。

しかし、本法にも幾多の問題点が生じてきた。まず冷却速度の問題であるが、初期に行なわれていたような急速な温度下降は、血液の濃縮、粘稠度の増大、sludging¹⁶⁾³²⁾などを惹起し、ひいては血液の sequestration²⁷⁾³¹⁾が起り静脈血の還流が阻害され、とくに20°C以下の超低体温を実施した場合には、かなり大量の血液を追加、補填する必要が生ずる。また、急速冷却の際、血液と臓器との間に大きな温度差が生じ、このため酸素が解離し難くなり、酸素負債を招くことも予測され、これが acidosis、末梢血管抵抗の増大などの原因をなすものと考えられる。また、冷却速度が速ければ速いほど冷却中止後の体温上昇も大きくなることはいうまでもない。冷却速度に関しては、Björk⁸⁾らは比較的急速に冷却しているのに対し、Drew^{10,11)}、Kirklin²⁵⁾らは緩徐に行なうという方法をとつている。これは、前者が急速冷却よりも人工心肺灌流時間の延長による障害を最小に止めるねらいであるのに反して、後者は急速冷却による損失を重視し

ているためであろう。しかし、結局、いずれの group でも、冷却速度は毎分 2.0~0.5°C の範囲内にある。私共もこの問題について、1.5~2.0°C/min の急速冷却群と 0.5~1.5°C/min の緩徐冷却群に分けて比較したが、灌流終了時、急速冷却群は緩徐冷却群に比し一見一般状態が良好の如くみえるが、体温の再下降がみられるほか、acidosis に傾くものが多く、ひいては心能力の減少を来し、生存率が少なかった。従つて、1.0°C/min 程度の冷却速度が、pH の変化、ガス代謝、糖代謝などの面よりみて最も好ましいように思われ、20~50cc/kg/min の部分灌流により、この速度の体温下降を来たすようにしている。加温に当つても、急速加温は、あたためられた血液が冷たい組織に達して一挙にガスを放出するので、microbubble⁴⁵⁾ が発生し、脳・心に不可逆性の変化を生ずることが危惧される。それ故、血液温と加温槽内の水温との温度差を 10°C 位に止めて、0.5~0.8°C/min の割合で体温が上昇するようにしている。このような緩徐冷却、加温を用いると 37°C の生体を 20~25°C に冷却するのに 10~15 分間を要し、完全血液遮断を 30 分間行なつたとすれば、35°C までの再加温に 25~30 分間を要するので、合計 1 時間前後の灌流を行なうことになる。

灌流時間が著しく延長する場合には、当然 post perfusion syndrome、すなわち血小板の減少、線維素溶解現象の出現、溶血、A/G 比の低下、sludging、末梢血管の緊張度の低下、酸・塩基平衡の破綻、糖代謝における嫌気性代謝の増大などが随伴してくることが容易に想像されるのでこの点の注意を怠つてはならない。

次に、core cooling では完全灌流停止許容時間がどれ位であるかということが問題となる。現在までの報告によれば、体温 10~15°C で 30~60 分間位というものが多いが²⁵⁾²⁹⁾、私共は、20°C 以下の超低体温は、さきにも述べた如く⁵³⁾、血液性状の変化が強くなり、生体での血液の sequesterization による静脈血の還流障害および出血傾向の増加などが起り、加うるに、脳障害の危険^{4,5)}も考えられ、しかも 20°C 以下にしても大幅な酸素消費量の減少が望めないで、20~25°C 位が最適温と考えている。この温度では、灌流停止許容時間は 15~30 分間といわれているが、私共の実験結果では 20 分停止群と比較して 30 分停止群は何ら遜色なく、これに反して、1 時間停止群では、30 分を過ぎる頃より急激に心臓は暗紫色を呈し、心筋の緊張度の低下、弾緩がみられ、pH、ガス代謝あるいは糖代謝よりみても成績が著しく悪いので、30 分間の灌流停止が限界と考えている³⁵⁾。

灌流血液稀釈の問題については、新鮮同型血液の入手が困難であるほか、大量血液交換による出血傾向の出現、血液諸成分の変化、あるいは術後肝炎の発生などが指摘されており、さらに、全血灌流では如何に適当な灌流を行なつても血液の sequesterization が起り、とくに血液の冷却を行なつた際にはこの傾向が強い。この原因としてはさきに述べた如く血液の濃縮、粘稠度度の増加あるいは sludging などの他、最近、Gadboy¹⁴⁾、Litwak⁸⁰⁾ により homologous blood syndrome という新しい概念が提唱され、これにより血液の pooling 現象の説明がされ、これらを防止するには、自家血液ないし稀釈血液による灌流が好まないと考えられるようになった。稀釈材料としては、(1) 血液性状の安定化とくに粘稠度の減少を来し、(2) antisludging effect を有するものを用いることが望まれる。私共は、初期には少量宛の総合アミノ酸溶液に 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩水を混用した。1961年に至り、さらに積極的に稀釈液のみで小型化した人工心肺装置を充填し、core cooling を併用する Zuhdi らの灌流方式が発表され、多くの臨床例が報告されるようになった⁵⁶⁾。私共も、稀釈液の性状について種々の検討を加え、一般に、5%ブドウ糖液、生理食塩水あるいはリンゲル液に低分子 Dextran などを混用し稀釈に当てており、一方、Zuhdi 方式の灌流も実施しているが³⁶⁾、いずれにしても 30cc/kg 程度の血液稀釈ではとくに障害をみとめていない。しかし、これ以上の稀釈では、代用血漿の性格を有する稀釈液が必要となるので、生理的食塩水あるいはリンゲル 1 : 低分子 Dextran 1 : 5%ブドウ糖液 2 の割合に混合したものを使用している。これを用いた動物実験では、80cc/kg の稀釈にもよく耐え得て生存したものを経験している。

臨床的にも、本法を用いて、完全血流遮断 16 分間の後一時的に遮断を解除し、続いて 9 分間の血流遮断を施行、全灌流時間 90 分に及ぶ症例で、術後殆んど障害をみとめなかつた。

結 語

私共の教室において、昭和 33 年より現在までに行なわれた低体温法について、臨床応用例を中心として述べると共に、とくに循環動態に関する問題点に関する検索成績を述べた。その結果を次の如く要約することができる。

(1) 表面冷却法による 27°C 以下の低体温は、心室細動あるいは酸素負債の発生などの危惧をもたらすので好ましくない。この場合の血流遮断許容時間は 10~

15分間である。

(2) 表面冷却による低体温法では、血流遮断を行なった場合血液の流れは全く停止するが、V-A shuntを併用して血流を存続せしめ、生体の酸素利用に資すると共に、再加温に当つては heat exchanger を用いて心臓から加温する方法をとると、いろいろな点において優れた成績が得られる。

(3) core cooling によれば、表面冷却法によるよりもさらに深い低体温を安全に得ることができる。しかし、手術内容に応じて冷却温度や血流遮断時間を決定すべきである。この場合にも、20°C 以下に冷却することは、循環動態に破綻が生じやすいので好ましくない。

(4) core cooling のさいに血液を稀釈しておくこと、灌流状態の安定をもたらすので好都合である。

(5) core cooling で安全に灌流を停止し得る時間は、20°C の体温で約30分間である。

稿を終るに臨み、終始御恩篤なる御指導を賜り、御校閲を戴いた恩師卜部教授に深謝すると共に、本研究に携つた教室員諸兄に敬意を捧げる。

参 考 文 献

- 1) Bailey, C. P. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 27, 74, 1954.
- 2) Bigelow, W. G., Lindsay, W. K. & Greenwood, W. F. : Ann. Surg., 132, 531, 1950.
- 3) Björk, V. O. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 40, 237, 1960.
- 4) Björk, V. O. & Hultquist, G. : Thorax, 15, 254, 1960.
- 5) Björk, V. O. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 44, 1, 1962.
- 6) Blades, B. & Pierpant, H. C. : Ann. Surg., 140, 557, 1954.
- 7) Carney, E. K., Ross, J. & Cooper, T. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 43, 372, 1962.
- 8) Connolly, J. E., Bacaner, M. B., Burns, D. L., Lonwenstein, J. M. & Storli, E. : Surgery, 44, 255, 1958.
- 9) DeBakey, M. E., Cooley, D. A. & Greech, O. : Tr. Am. Coll. Cardiol., 5, 153, 1955.
- 10) Drew, C. E. : Lancet, 2, 745, 1959.
- 11) Drew, C. E. : Lancet, 2, 748, 1959.
- 12) Dewart, R. A. & Lillehei, C. W. : J. A. M. A., 179, 430, 1962.
- 13) Edwards, W. S., Simmons, E., Lombardo, C. R., Bennett, A. & Bing, R. J. : Arch. Surg., 71, 853, 1955.
- 14) Gadboy, H. L., Solnim, R. & Itwak, R. S. : Ann. Surg., 156, 793, 1962.
- 15) Gans, H. : J. A. M. A., 179, 145, 1962.
- 16) Gellin, L. E. & Lofstrar, B. : Acta Chir. Scand., 108, 402, 1955.
- 17) Gibbon, J. H. : Surgery of the Chest, 670, Saunders, 1962.
- 18) Gollan, F., Grace, J. T., Schell, M. W., Txstinger, D. S. & Feaster, L. B. : Surgery, 38, 363, 1955.
- 19) Gordon, A. S., Meyer, B. W. & Jones, J. C. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 40, 787, 1960.
- 20) Hamer, N. J. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 37, 190, 1959.
- 21) Hegnauer, A. H. & Angelakas, E. T. : Ann. New York Acad. Sc., 80, 336, 1959.
- 22) Johnson, P. : Ann. Surg., 151, 490, 1960.
- 23) Kay, J. H., Gaertner, R. A., Isaacs, J. P. & Dever, R. : J. Thorac. Surg., 33, 526, 1957.
- 24) 桂 重次・鈴木二郎・妹尾透治 : 治療, 40, 665, 1958.
- 25) Kirklin, J. W. : Ann. Surg., 154, 769, 1961.
- 26) 木本誠二・杉江三郎・三枝正裕・和田達雄・斎藤聰芳良・浅野猷一・渡辺弘・平手資郎・穴沢雄作・吉村 享・上井 巖・水野 明・坂内五郎・常本 実・佐藤文雄・岩間潤太郎・古田昭一・森本和夫・二宮景光・庄司佑・林 周一 : 日外会誌, 57, 829, 1956.
- 27) Lesage, A. M., Sealy, W. C., Brown, I. W. & Young, W. G. : Ann. Surg., 156, 831, 1962.
- 28) Lewis, F. J. & Thufic, M. : Surgery, 33, 52, 1953.
- 29) Lim, R. A., Rehder, K., Harp, R. A., Dawson, B. & Kirklin, J. W. : Surgery, 49, 367, 1961.
- 30) Litwak, R. S., Gilson, A. J., Slonim, R., McCune, C. C., Kiem, I. & Gadboys, H. L. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 42, 477, 1961.
- 31) Long, D. M., Sanchez, L., Varco, R. L. & Lillehei, C. W. : Surgery, 50, 12, 1961.
- 32) Long, D. M. : Dis. Chest, 41, 578, 1962.
- 33) Lundberg, N., Nielsen, K. & Nielsen, E. : J. Neurosurg., 13, 215, 1956.
- 34) 曲直部寿夫・藤本 淳・星田嘉郎・佐藤安正・森永 堯・国枝 亮・篠 憲二・久武昌一・芝 卓也・安藤 一・田中陽造・豊田裕三・西山 実・位藤昇三・岡部安生・玉置 博・田中 衛・一宮源太・小林芳夫・沢田 知・清水 宏・田辺玄三・伊藤昭一郎・高橋義直 : 日外会誌, 57, 828, 1956.
- 35) 村上誠一・疋島 巖

- 藤田健五・塩谷謙二・森彦 博・清崎克美：日胸外科会誌, 10, 332, 1957. 36) 村上誠一・矢崎敏夫・塩谷謙二・森彦 博・清崎克美・上山武史：日胸外科会誌, 12, 370, 1959. 37) Montgomery, A. V., Prevedel, A. E. & Swan, H. : Circulation, 10, 721, 1954. 38) 中村 晋：十全医会誌, 63, 365, 1959. 39) Niazi, S. A. Lewis, F. J. : S. G. O., 102, 98, 1956.
- 40) 岡村 宏・涌沢玲児・斎藤一彦・千葉 淳・瀬川修一・新津勝宏・松谷裕之・佐々木隆夫・道又央・細井睦美・阿部 実・中村哲夫・森 寛志・小田島節郎・加藤恵子・松本 修：胸部外科, 13, 174, 428, 705, 1960. 41) Otis, A. B. & Jude, J. : Am. J. Physiol., 188, 355, 1957.
- 42) Parkins, W. H., Jensen, J. M. & Vars, H. M. : Ann. Surg., 140, 284, 1954. 43) Schumway, N. E., Gliedman, M. L. & Lewis, F. J. : J. Thorac. Surg., 30, 598, 1955.
- 44) Sealy, W. C., Brown, I. W., Young, W. G., Stephan, C. R., Harris, J. S. & Merret, D. : S. G. O., 104, 441, 1957. 45) Sealy, W. C. Brown, I. W. & Young, W. G. : Ann. Surg., 147, 603, 1958. 46) Sealy, W. C. & Young, W. G. : Surgery, 48, 432, 1960.
- 47) Sealy, W. C. & Young, W. G. : Ann. Surg., 153, 797, 1961. 48) 塩谷謙二：医器会誌, 31, 10, 31, 1961. 49) 杉森 昭：十全医会誌, 62, 1, 1959. 50) 砂田輝武・稲田潔・松岡 潔・寺本 滋・勝村勝喜・浜松 宏・石合省三・中西正三・小林一郎・木村 博・和氣秀文・安井 巍：胸部外科, 14, 100, 1961. 51) Swan, H., Zeavin, I., Blout, S. G. Virtue, R. W. : J. A. M. A., 153, 1081, 1953.
- 52) Swan, H. : Ann. Surg., 142, 382, 1955.
- 53) 卜部美代志・疋島 巖・藤田健五・塩谷謙二・森彦 博・上山武史：胸部外科, 14, 462, 1961.
- 54) 卜部美代志・山本信二郎・村上誠一・疋島巖・坪川孝志・荒木欽平・塩谷謙二・桜井拓・森彦博・菊池 誠・宮永盛郎・竹森清和・向永 光・角家 暁・清崎克美・関征夫・太田陽一・上山武史：金大結研年報, 20, 1, 1962. 55) Zuhdi, N., Kimmel, G., Montry, J., Carey, J. M. & Green, A. E. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 39, 629, 1960. 56) Zuhdi, N., Carey, J. M. & Green, A. E. : J. Thorac. and Cardio. Surg., 43, 816, 1962.

Abstract

Clinical and experimental studies had been made of the changes of hemodynamics under hypothermia for the past 7 years from 1958 to 1964 in the First Surgical Department of Kanazawa University Hospital. The results are as follows :

(1) The critical temperature of hypothermia induced by the surface cooling was found to be 27°C and the blood flow occlusion under this condition was limited within 10-15 minutes.

(2) The combined use of V-A shunt with the surface cooling is effective to prevent stagnation of blood flow during occlusion and to rewarm the heart first of all.

(3) The hypothermia by means of core cooling is available for deep hypothermia (below 27°C) and the grade of cooling must be decided as the case may be. To cool below 20°C in such circumstances is perilous because of resultant failure in hemodynamics.

(4) It is desirable to dilute the blood for core cooling because the perfusion is done steadily.

(5) The complete circulatory arrest could be done for 30 minutes at the temperature of 20°C by means of core cooling.