

体外循環の研究

特に体外循環に伴う血液変化についての研究

金沢大学医学部第一外科教室(主任 卜部美代志教授)

藤 沢 正 清

(昭和34年3月20日受付)

本論文の要旨は第8回日本胸部外科学会及び第57回日本外科学会総会において発表した。
なお本研究は文部省科学研究費の支持を受けている。

Studies on Extracorporeal Circulation, with Special Reference
to Observation of Changes of Blood Components caused by
Total Cardiac Bypass Using Mechanical Heart and Lung

MASAKIYO FUJISAWA

Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. M. Urabe)

ABSTRACT

The author has performed the experiment of occlusion of cardiac blood flow under complete extracorporeal circulation using mechanical heart and lung apparatus in adult dog. In the first step, the author began the fundamental studies about the blood types of dogs, for they would be important factors when several individual blood was mingled and perfused under extracorporeal circulation. Secondly, the changes of blood components, blood clotting time, bleeding time and plasma protein fractions, and change of liver functions which are caused by the occlusion of cardiac blood flow under extracorporeal circulation, have been investigated for a long period. The results are summarized as follows :

(1) Using the 2 types of heterologous immune agglutinin which was obtained by immunization of rabbit with dog's blood corpuscle, the blood types of dogs are classified into 4 types, namely A₁, A₂, A₁A₂ and 0 type. The incidence of manifestation of these 4 types in general dogs is 4%, 36%, 28% and 32%, respectively. However, this blood type of dog classified by heterologous immune agglutinin seems to be of no use for the purpose of safe blood transfusion among dogs.

(2) In order to perform the safe transfusion among dogs themselves, the cross matching test of dog blood was done. On this occasion, the dog serum itself, 20% gum arabic, and 10% ox serum albumin were used as a diluting solution of blood corpuscles, and the percentage and grade of agglutination were examined. These results show that the use of dog serum itself is most effective in several respects, such as the easiness of management, the remarkable manifestation of agglutination, the less deformity of blood corpuscle and so on. By means of this strict cross matching test, about 15% of dogs are proved to be unsuitable and it seems that the mutual transfusion among these unsuitable types will cause the reaction of heterotyped transfusion.

(3) When the exchange transfusion was done between the dogs with unsuitable blood type,

the blood pressure, respiration and rectal temperature were lowered into the worst conditions in about 1 hour after transfusion, but they gradually recovered into the normal conditions and no dogs died only because of unsuitable transfusion.

(4) Judging from the survival of more than 3 days after total cardiac by-pass by the mechanical heart and lung, the results of the experimental group in which the fitness of blood is decided between donors and recipient dogs by means of accurate cross matching test, are obviously better than the results of other group which do not receive the cross matching test.

(5) In the dogs which survived for a long term after extracorporeal circulation by the mechanical heart and lung apparatus, the manifestation of homologous immunity of blood type was observed. It was found that the new blood type, F, appeared in 10 out of 12 cases on the 10th day after the performance of extracorporeal circulation, and it was confirmed that this type corresponded to the so-called A type of Young.

(6) Before and after extracorporeal circulation by the mechanical heart and lung apparatus, the changes of white and red cell count, blood platelets count, hemoglobin volume and hematocrit value were investigated for a long period. The decrease of the number and value of them begins during operation, and is remarkable in 2 to 3 weeks after operation. In the course of 4 weeks after operation, they increase almost to the normal conditions.

(7) As to the change of blood clotting time before and after the extracorporeal circulation, the clotting time is considerably prolonged by the injection of heparin before operation and shortened after the end of circulation by the administration of protamin, neutralizing agent of heparin. Although the bleeding time is prolonged by the injection of heparin, too, it recovers to about normal value by the administration of protamin after the end of circulation.

(8) The change of plasma protein fractions caused by the extracorporeal circulation is typical and regular. Total plasma proteins, albumin and gamma-globulin decrease during 2 to 3 weeks after the end of circulation and gradually increase after 4 weeks. Alpha 1 and 2 globulin increase during 1 to 3 weeks after the end of circulation and recover into normal values in 4 to 5 weeks. Phi-globulin shows no remarkable change. Particularly it should be noticed that the change of gamma-globulin persists for a long period in increased state.

(9) The disturbance of liver function caused by the extracorporeal circulation was investigated by means of serum Takata reaction, serum Meulengracht value, B. S. P. excretion test and urine urobilinogen reaction. In 1 week after the end of circulation, considerable disturbance of liver function is observed, but it recovers almost into the normal state after 3 weeks. Generally it can be concluded that the disturbance of liver function owing to the extracorporeal circulation is relatively slight within the tested cases.

緒 言

最近における心臓並びに胸部大血管に対する外科的治療の発達は、瞠目に値するものがあり、さらに今後その進歩は止まるところを知らない。かかる現状において我々外科医が心臓に直接直視下の心腔内の手術を加えんとする研究が行われつつあることは全く必然的である。心臓外科に関しては種々の業績があげられているが、特に人工心肺を用いての体外循環による直視下心腔内手術が、近年漸く世の注目を浴びるに至った。欧米においては既に約半世紀以前より基礎医学の研究者達によつて、Pump及び酸素附加装置の研究が

行われてきたが、これらは主として孤立した臓器の灌流実験を行うために作られたもので実際に心肺の機能を代行し得る装置は、1937年 Gibbon¹⁾によつて始めて作られた。即ち当時問題になっていた肺栓塞に対する Trendelenburg 氏手術に関連して、肺動脈を圧縮した際 Pump を使用して心臓の動きを代行させたならば、循環状態の改善を期待し得るであろうと考え、装置を考案して肺動脈の部分的及び完全閉塞を行い、これにより循環が一時的に改善されるか否かを観察した。1939年 Gibbon²⁾はさらに改良した装置で

猫39例について10～25分肺動脈の完全閉鎖の実験を行い、13例が1日～9カ月生存したと発表した。

その後 Bijork¹⁾、Crafood⁴⁾、Jougbloed²⁵⁾、Dennis, C, K, E, Korlsan⁶⁾、Sewell⁴⁴⁾、Sirak⁴⁵⁾、Clowes⁶⁾、Bigelow³⁾、Mustard³⁶⁾、等が相次いでそれぞれ各種の装置を考案し、動物実験によつて多くの問題を解決してきた。さらに1950年4月5日 Dennis¹⁰⁾等が始めて人体に応用した心房中隔欠損の6歳の女兒は、術後数時間で死亡したが、それ以後1951年 Dogliotti¹²⁾ 1952年 Gibbon¹⁶⁾、がそれぞれ1例の臨床例を報告するに至り、次第に臨床応用への段階を呈し、1953年に遂に Gibbon¹⁶⁾、は初めて心房中隔欠損症に直視下欠損閉鎖術に成功、次いで Crafood⁴⁾も成功し、ここに至つて人工心肺装置も実用の域に達した観がある。

最近、交互循環の研究から人工心肺に転じた Lillehei³⁴⁾ 35) が36例に人工心肺を用い、約27例に成功したと報じている。

我が国においては1952年、名古屋大学故戸田教授⁵⁾ 52) 53) が人工心肺装置を作製し、実験を開始したのが最初である。その後卜部⁵⁴⁾ 55) 木本²⁷⁾ 28) 29)、井上

22) 23)、小沢⁴⁰⁾、榎原⁴⁸⁾、福慶¹⁴⁾ 15)等によつて研究されてきた。

我々は1954年以来卜部教授を中心として、本研究に従事し、その研究の成果を数次に亘り学会において発表してきた。

先づ私は体外循環に用うる犬血液が適合血か、不適合血かを検討する意図のもとに種々の犬血液型に関する基礎実験を行い、輸血反応の有無を検索せんと試みた。

次いで人工心肺装置による外外循環灌流中より術後長期に亘る血液に現われる影響を観察せんと試みた。即ち多源血の一時的な大量灌流によつて起る血液型の変化、さらに血液中の白血球数、赤血球数、血小板数、Ht 値、血色素値の変動、凝固出血時間の推移、血漿蛋白分層の変動について追求した。また肝臓機能の変化も生体反応の一環として観察を行つた。

今後我々が人工心肺装置による直視下心腔内手術の臨広への応用を実行する際に、何らかの参考になるものと考えて、幾つかの知見をここに記述し、諸家の御批判を仰ぎたい。

I. 凝集反応に基づく犬血液の検査成績

我々は初期の体外循環の実験成績が如何なる理由で不良であるか理解に苦しんだが、実験動物が実験終了後特別の理由なく、血圧下降が漸次著明となり、呼吸数が増加して遂には死亡する事実を観察して、決して人工心肺装置の不備、実験手技の拙劣なことのみが原因ではなく、犬の血液型を全く考慮せずに、実験を行つたためであると感じた。

従来は犬血液型に関する研究が少なく、殆んど万能供血犬になり得ると考えられ、犬相互間の輸血による副作用はみるべきものがないとされていた。しかし大量の血液を準備するために多数の供血犬から採血し、装置に充滿し、実験動物に急速に交換輸血が行われ、さらに開胸手術、心行行遮断、胸腔内手術操作などの大なる侵襲がいくつもいくつも重なつてきた場合には、僅少であると考慮された筈の犬血液型の不適合による副作用が、重大なる死因となるに相違ない。私は犬相互間の輸血を安全ならしむると共に、大量の急速なる交換輸血においても血液型不適合による副作用を除去する目的で、種々の犬血液型に関する基礎実験を行つた。

1. 異種免疫法による犬血液型の決定

井関、葉、が犬血球で家兎を免疫して作つた抗血清により、犬血球に2種の抗 A₁、A₂ のあることを報告しているので追試実験を行つた。即ち犬血液を Heparin 加採血 5cc、無麻酔で行い、生理的食塩水で3回洗滌し、10%血球浮游液 3cc を同記号の家兎の耳静脈の各々に、3～4日間隔をおいて、7～8回免疫を施行し、最後の免疫より1週間乃至10日間経て、家兎血清中に犬血液に対する種属特異性の免疫凝集素と、免疫に用いた各犬に対する特有の凝集素とを産生せしめる。家兎血液をなるべく溶血しないように採血し、室温に1～2時間放置してから氷室に一昼夜保存する。つぎに試験管壁から血球塊を剝離して遠心し、血清を分離する。この家兎免疫血清中より免疫に用いた犬血球以外の犬血球で、種属特異性凝集素を吸着除去し、それぞれの持つ特有の凝集素のみを残存せしめた。即ち A₁ 型犬血球を以つて家兎を免疫すれば、犬血球に対する種属特異性の免疫凝集素を産生すると共に、A₁ 抗原に対する抗 A₁ 凝集素を産生する。従つて免疫血清中より A₂ 型犬血球で種属特異性凝集素を吸着除去す

れば、抗 A₁ 凝集素のみを残存せしめることができる。同様に A₂ 型犬血球を以つて家兎を免疫すれば、種属特異性凝集素の産生と共に抗 A₂ 凝集素が産生される。従つて A₁ 型犬血球を以つて種属特異性凝集素を吸着除去すれば、その後には抗 A₂ 凝集素のみが残

存する。吸着除去する方法は免疫血球以外の血球をよく洗つて血清の1/2量加えてよく混和し、室温に30分おいて、遠心し、その上清を分離する。斯くの如くにして免疫によつて得たる抗 A₁、及び抗 A₂ 凝集素を使用して10%犬血球生理食塩水浮游液を作用させて凝集の

表(1) 抗 A₁ 抗 A₂ 凝集素の産生

免疫血球	作用血球 吸着血球	3	7	13	14	5	12	15	1	2	4	8
		(A ₁)	(A ₁)	(A ₁)	(A ₁)	(A ₂)	(A ₂)	(A ₂)	(A ₁ A ₂)			
3 (A ₁)	12 (A ₂)	##	++	++	++	-	-	-	++	++	++	++
7 (A ₁)	5 (A ₂)	##	##	++	++	-	-	-	+	++	+	+
13 (A ₁)	15 (A ₂)	##	++	##	+	-	-	-	++	##	++	++
14 (A ₂)	12 (A ₂)	+	+	+	++	-	-	-	+	+	+	+
5 (A ₂)	7 (A ₁)	-	-	-	-	##	++	++	++	+	++	++
12 (A ₂)	3 (A ₁)	-	-	-	-	##	##	##	++	++	++	++
15 (A ₂)	13 (A ₁)	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++	++
1 (A ₁ A ₂)	3 (A ₁)	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++	++
2 (A ₁ A ₂)	7 (A ₁)	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++	++
4 (A ₁ A ₂)	5 (A ₂)	++	++	++	++	-	-	-	++	++	++	++
8 (A ₁ A ₂)	12 (A ₂)	##	##	##	++	-	-	-	++	++	++	++

有無を検した。

抗 A₁、A₂ 凝集素の産生は表(1)に示した。即ち犬血球 3, 7, 13, 14 によつて免疫された家兎血清中より犬血球 5, 12, 15 を吸着した抗血清中には明らかに抗 A₁ 凝集素が産生されており、同じように犬血球 5, 12, 15 によつて免疫された家兎血清中より犬血球 7, 3, 13 を吸着した抗血清中には明らかに抗

A₂ 凝集素が産生されていることが判明した。各型の出現率は犬血球 100 例について調査した結果、抗 A₁ 血清に凝集するもの 4 例、抗 A₂ 血清に凝集するもの 36 例、抗 A₁ 抗 A₂ 血清ともに凝集するもの 28 例、またいずれの血清にも凝集を起さないもの 32 例であった。(表(2)参照)。

表(2) 免疫凝集素による犬血液型の分類

		実 数	百分率
A ₁ 型	抗 A ₁ 免疫血清に作用する	4 例	4 %
A ₂ 型	抗 A ₂ "	36 例	36 %
A ₁ A ₂ 型	抗 A ₁ 抗 A ₂ "	28 例	28 %
O 型	何れの抗血清にも作用せざるもの	32 例	32 %

小 括

私は井関²⁴⁾等が行つた免疫凝集素によつて証明される犬血液型に関する研究の追試を15組に行い、犬血球と家兎に免疫して得たる抗 A₁ A₂ 凝集素により、A₁ A₂ なる2種の凝集原の存在を証明し、これによれば犬血液は A₁、A₂ 及び A₁ A₂、及びいずれの抗血清

にも凝集しないO型の4型に分類された。

2. 交叉試験による犬血液輸血の適合、不適合の吟味

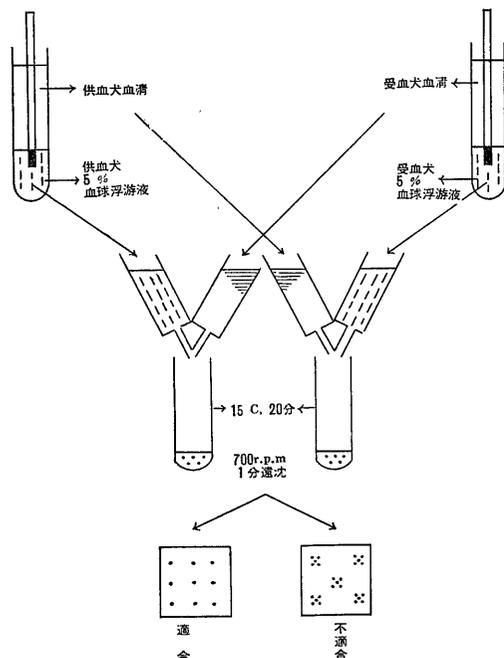
犬相互間において安全なる輸血を行うに際して、その適合性を決定するために、それぞれ輸血される動物相互の血液の交叉試験を行うことが、異種免疫法に

よる犬血液型の分類をも含めて最も確実にしてしかも簡便な方法であることは、当然うかがえられる。

よつて私は犬血液の交叉試験を施行して犬血液輸血の適合性を合理的にせんと試みて次のごとく検索を行った。

多数の雑種犬を用いて、無麻酔で背位に固定し、股静脈採血 5cc 行い、図 (1)、に示すごとく給血犬の血球を、その血餅から木の棒でこすり取り、それ自身の血清、20% Arabia Gum, 10%牛血清 Albumin に約 2% の割合に浮遊させる。この浮遊液の 1 滴と受血犬血清 1 滴を小試験管内で混合して凝集があるか、ないかを判定する。凝集がないときは 15°C, 20 分間放置して、700 p. r. m. 遠心して顕鏡する。凝集があれば輸血は不適合である。同じような操作を受血犬の血球と給血犬の血清について行い、凝集の有無を判定した。(図 1)

図 (1) 犬血液型交叉試験の方法図



犬赤血球が 5 個以上凝集し、視野に遊離せる赤血球がない程度を強陽性、3~4 個の凝集を呈し、遊離せる赤血球が一視野に数個ある場合を陽性、2~3 個の赤血球が凝集し一視野に凝集塊を遊離せる赤血球とが同程度に存在するものを弱陽性、2~3 個の赤血球の凝集塊が遊離せる赤血球数よりも少ないが存在する程

度を疑陽性、全く遊離せる赤血球のみがみられるものを陰性とした。その結果表 (3) に示すごとく稀釈液を犬自身の血清に血球を浮遊させた場合は 174 回の交叉試験で強陽性 12, 陽性が 5, 弱陽性 4, 疑陽性 6 となり、合計 174 回の交叉 27, うち 15% の割合で凝集を

表 (3) 各種交叉試験による凝集濃度

反応液 凝集度	犬自身 血清	20% Arabia Gum	10% 牛血清 Albumin
強陽 卅	12/174	6/144	0/144
陽 卍	5/174	8/144	5/144
弱陽 十	4/174	7/144	7/144
疑陽 士	6/174	8/144	12/144
合計	22/174	29/144	24/144
	%	15	16

示した。凝集度合も他の稀釈液に比較して最も強く強陽性が 12 で判定も容易であつた。稀釈液に 20% Arabia Gum を使用した場合には、144 回の交叉で 29 即ち 20% の割合で凝集を呈したが、血球の比較的短い時間で変形して顕鏡が困難であつた。また稀釈液に 10% 牛血清 Albumin を使用した場合には 144 回の交叉で 24 即ち 17% の割合で凝集を呈したが、凝集度合が弱いため、判定がしばしば困難であつた。

小 括

交叉試験の反応液に犬自身の血清、20% Arabia Gum 10% 牛血清 Albumin を使用しそれぞれ 15%, 20%, 16% の凝集率を呈したが、操作の簡潔なる点、凝集度合の強い点、血球変形の少ない点を考慮して犬自身の血清を使用することが、最も交叉試験を確実にらしむることを知つた。結局私が行つた交叉試験の結果では犬相互間の輸血を行つた場合約 15% の率で、異型輸血と考えられる副作用が発現するものと推察される。従つて嚴重なる交叉試験のもとに不適合と判定された約 15% の動物を除外して初めて適合輸血が行い得るものと考察された。

3. 凝集試験によつて不適合とされた交換輸血の反応

交叉試験によつては当然不適合と判定できる犬相互間の輸血副作用を検討することについて、さらに強度な凝集反応を呈する犬血液間の交換輸血を実施して、犬異型血交換時の副作用発現の態度を観察する目的で次の如き実験を施行した。

載せガラス上にクエン酸ソーダ液 1 滴を採り、これに雑種犬と思われる日本犬と比較的純血と思われる Shepherd 犬, Spitz 犬のような洋種犬との各血液 1 滴を混じ、凝集の有無を検した。凝集を認めた 2 匹の犬を Isomithal 筋注麻酔で背位に固定し、股動脈採

血、股静脈輸血の方法で 14cc~45cc/kg を 20cc/min の速度で交換輸血を行った。その際股動脈圧、直腸温、呼吸数、対光反射、角膜反射、尿所見を観察した。

12組即ち24匹全例の体重、交換輸血量、股動脈圧、呼吸数、直腸温を表(4)に示した。

表(4) 不適合交換実験成績

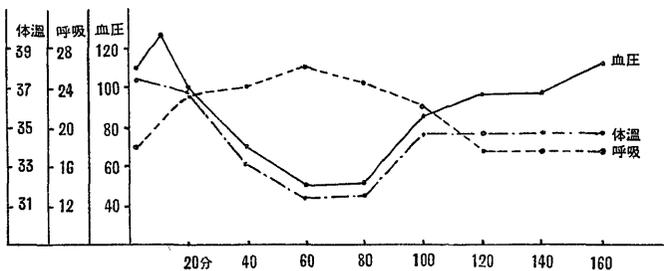
組	番号	体重 kg	性	毛並, 種属	交換血液量 cc	血 圧 mmHg	呼吸直腸温		備 考
1	1	15	♂	白 Spitz	400	100-80 60-50 80-60	16 22 18	35.0 30.0 31.0	
	2	9	♂	黒褐雑	400	80-60 40-30 50-40	17 26 20	34.5 32.0 33.5	
2	3	24	♂	黒 Shepherd	850	140-120 60-55 92-90	20 27 25	34.8 32.5 33.0	
	4	18	♂	白茶雑	850	120-100 50-45 70-60	22 27 25	36.0 34.0 33.5	
3	5	6	♀	白 雑	100	110-78 50-40 60-40	17 23 20	34.5 30.0 32.0	
	6	8	♀	茶洋雑	100	118-110 70-60 90-80	26 28 25	33.0 31.5 32.0	
4	7	14.5	♂	黒褐洋雑	200	120-100 70-50 100-80	24 27 25	36.0 34.0 34.5	
	8	12	♀	茶 雑	200	130-120 80-60 100-95	27 30 28	38.0 36.5 36.0	
5	9	20	♀	茶 雑	600	130-120 130-110 145-125	26 28 26	37.5 37.0 37.0	不 変
	10	15	♂	白短日・洋雑	600	140-120 130-120 130-110	24 20 24	38.0 38.0 37.0	不 変
6	11	13	♂	茶短洋雑	400	120-110 65-60 110-100	14 20 14	37.5 36.0 35.0	
	12	8	♀	薄茶日雑	400	110-100 58-55 98-90	18 28 18	38.5 33.5 34.6	
7	13	20	♂	茶短日雑	700	130-120 65-60 110-90	20 24 20	36.0 34.0 35.0	
	14	12.5	♂	白短洋雑	700	120-100 45-40 85-70	17 22 20	34.0 33.5 33.5	
8	15	18	♀	黒褐 Shepherd	500	110-90 45-30 20-10	14 28 7	33.0 28.0 26.0	死 亡
	16	14	♂	黒短日雑	500	120-100 60-50 70-60	18 22 20	34.0 33.5 33.0	
9	17	15	♂	黒茶日雑	500	100-98 72-70 85-80	20 20 20	35.0 33.0 33.0	
	18	10	♂	茶白洋雑	500	110-90 62-45 85-65	18 27 25	34.5 33.0 32.5	

10	19	9	♂	黑白洋雑	300	85-75 30-20 65-60	13 18 16	31.0 29.5 28.5
	20	7	♀	茶長雑	300	120-110 70-50 90-70	21 24 22	37.0 35.5 34.0
11	21	14	♀	褐長雑	400	130-128 65-45 95-70	28 32 29	36.5 35.5 34.0
	22	9	♂	茶短雑	400	130-110 50-30 70-50	28 30 30	38.0 36.0 36.0
12	23	16	♀	茶黒洋雑	600	140-138 60-40 80-60	26 28 24	37.5 34.0 35.0
	24	10	♂	茶短日洋雑	600	130-128 45-25 70-50	25 29 26	38.0 32.0 33.0

No. 9, 10 のごとき特別変動のなかつた組合せもあつたが、12組の平均値は有意の変化を示した。(図(2)参照) 表(5)には No. 11, No. 12, の不適合血交換輸血時の一般状態を記録した。即ち股動脈圧は輸血開始後一時上昇するが、終了直後より漸次下降し始

め、40分間で 80~60mmHg となり、1時間で術前の半分値 60~40mmHg に下降し、その状態が20分間程持続し、その後100分間乃至120分にして、再び漸次上昇し始めて、3時間乃至4時間後漸く 100mmHg に復歸した。直腸温は輸血開始後漸次下降し始し、60分

図(2) 不適合血交換時の一般状態



表(5) 不適合血交換時の一般状態

時間	番号	交換血液量 cc	股動脈圧 mmHg	呼吸数	直腸温	全身状態
術前	No. 11		120-110	14	37.5	良好
	" 12		115-110	18	38.5	
	11	50	120-110	14	37.5	良好
	12		124-120	24	38.0	
	11	100	125-120	16	37.5	良好
	12		100-97	20	37.8	
	11	150	130-120	16	37.0	
	12		74-70	20	36.5	
10分	11	200	105-100	16	37.0	可 不良
	12		58-55	24	34.5	

	11		95-90	16	37.0	
	12	250	55-50	26	34.5	
	11		83-80	17	36.5	不良
	12	300	55-50	26	34.0	
	11		75-70	20	36.5	ふるえ
	12	350	55-50	28	34.0	
20分	11		65-63	20	36.0	ふるえ
	12	400	58-55	28	33.5	
術後	11		65-60	20	35.5	放尿
	12		55-50	28	33.5	
30分	11		65-60	20	35.3	
	12		60-55	26	34.0	
60分	11		75-60	18	35.0	
	12		65-55	24	35.0	
90分	11		85-70	16	34.8	安静
	12		80-75	20	35.5	
120分	11		100-85	15	34.6	安静
	12		95-88	18	35.0	
180分	11		110-100	14	35.0	安静
	12		98-90	16	34.6	

間乃至80分間で最低となり、その後ある程度上昇するが術前値より平均 4°C 下降したままの状態で存続する。また呼吸数は交換輸血開始と同時に頻数となつてやはり 40 分乃至 100 分後には多発性呼吸の状態を呈し、全身にふるえを呈し、120 分後頃より漸次安静にかえる。その他瞳孔の対光反射、角膜反射は終始存続している。また血尿は殆んど全例において顕微鏡的に一視野10数個の赤血球を、術後4時間の導尿に既に認

められた。しかし特別の事故を起した1例を除いては、死亡したものはなかった。

小 括

要約すると私が行つた異型血と思われる交換輸血15組においては 14~45cc/kg までは、血圧、呼吸数、直腸温は術開始後平均1時間で最悪に低下しても、その後漸次回復し、死の転帰を取つたものはなかった。

II. 人工心肺による体外循環の血液所見及び肝機能に及ぼす影響

1. 検索方法

1. 灌流用血液を供血源から採取する方法

実験犬及び6~7頭の採血犬を無麻酔で背位に固定して、それぞれの犬より約5cc、股静脈採血を行い、実験犬の血清1滴とそれぞれの採血犬自身の血清による2%血球浮游液1滴を小試験管内で混合して凝集の有無を検する。凝集がなければ15°C 20分間放置して100 r. p. m. 遠心して顕鏡する。凝集があるものは除外する。その結果凝集度合の少ないものより順に頸動脈に Canula を挿入して完全に採血する。

表(6)には実験犬の体重、採血犬のそれぞれの体重及び採血量を個々について記録して表示した。採血用 Frask 中には生理的食塩水 100cc に Heparin を 500mg, Penicillin 60万単位混入せしめた。

2. 体外循環の灌流方法

図(3)には体外循環系を图示した。

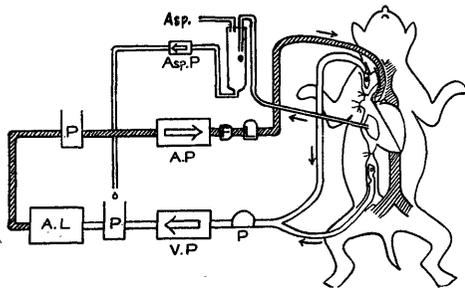
Isomithal Sodium 筋注麻酔により犬を背位に固定し、気管内挿管下に閉鎖循環式に酸素を送り右開胸を行う。血液抗凝固剤としては Heparin 2.4~3.0mg/kg を用い、静脈 Canula を右側外頸静脈及び大腿静脈か

表(6) 採血方法及灌流方法

	番号	体重 kg	採血犬体重及び採血量								採血全量 cc	流量 cc/min	灌流時間 min	予後	備考
			S ₁ kg	cc	S ₂ kg	S cc	S ₃ kg	cc	S ₄ kg	cc					
死 例	1	18	10	450	10	350	7	200	9	400	1400	350	9	6時間	血液型?
	2	14	10	400	9	350	8	350	5	330	1430	350	10	4時間	血胸
	4	17	10.5	450	9	450	8	400			1300 + ^D ₁₀₀	500	21	5時間	不均衡
	11	15	12	600	10	500	9	350	8	350	1800	950	45	3時間	肺穿孔
	20	17	9	450	9	450	8	350	8	350	1600	880	22	4時間	不均衡
	45	16	13	700	10	500	9	450	7	350	2000	960	33	5時間	侵襲過大
生 存 例	50	18	14	750	10	500	10	400	8	350	2000	1000	14	4.5時間	体温下降
	59	20	12	600	10	450	9	350	8	300	1700	460	31'30"	3日間	逃亡
	60	28	13	650	12	550	10	350	7	250	1800	560	42	12時間	遮断長し
	3	17	10	500	9	450	8	400	7.5	500	1850 + ^D ₁₅₀	350	15	生存	解剖
	7	17	18	900	10	450	8	350	8	200	1900	460	20	生存	解剖
	9	19	10	650	7	400	10	650	8	500	2200	1100	20	12日	膿胸
生 存 例	10	19	12	600	10	500	9	450	8	250	1800	1100	30	10日	膿胸
	12	20	12	600	12	600	10	500	8	300	2000	1200	45	20日	膿胸
	18	20	14	700	13	650	12	450	10	200	2000	1300	20	4日	述亡
	21	26	18	750	16	450	7	100			1300 + ^D ₃₀₀	1240	28	3カ月	
	48	13	10	550	9	500	9	500	9	450	2000	800	21	20日	膿胸
	51	16	12	600	12	550	10	500	10	350	2000	960	17	1.5カ月	逃亡
55	14	10	500	8	400	8	400	7	400	1700	900	23	2週	栄養失調	

(+D は Dextran 混合量)

図(3) 体外循環系列模式図
完全体外循環



ら上・下大静脈へ、動脈 Canula を右側総頸動脈から大動脈に向けて入れる。奇静脈及び上・下大静脈の右房に接した部分に遮断用の Tape をかける、装置内にはあらかじめ充分なる血液型交叉試験により、凝集の有無を判定して得たる適合血を Heparin 加採血し Penicillin 60万単位を溶かして、装置内に充満する。犬の状態の安定するのをまち、まず並列灌流を開始する。犬の股動脈圧、呼吸等が不変であることを確かめ

て、奇静脈及び上・下大静脈を遮断、完全体外循環に移行する。遮断時血圧は 80~40mmHg に固定するが自発呼吸は行っている場合もある。心臓内手術を施行した際には冠静脈血吸引用 Canula を入れ、吸引血液は血液性状の変化を考慮してあえて放棄した。心臓手術後遮断を解除すれば血圧は徐々に恢復するので、それを待つて体外循環を停止する。閉胸と同時に Heparin を中和する目的で約 2~3 倍量の硫酸 Protamine を生理的食塩水に溶かしてゆつくりと点滴した。

3. 血液成分の検索方法

体外循環を行った60例の犬を材料として検索した。術前値は麻酔終了後の値を以つてした。装置内血液の測定は人工心肺廻転前貯血槽より採血して行つた。術中は廻転中動物の耳静脈に小切片を加えて測定した。術後は Protamine 点滴後1時間を経て、耳静脈より採血測定し、以後逐次24時、4日、1W, 2W, 3W, 4W, 5W, 3カ月、5カ月と検索測定を行つた。

白血球数は、Türk 氏液を用いて11の目盛を有する Mélangeur の1まで血液を取り Türk 氏分劃盤で算定した。

赤血球数は Hayem 氏液を用いて101の目盛を有す

る *Mélangeur* の 0.5 まで血液を取り、Thoma 氏分劃盤で算定した。

血小板数は *Fonio* 氏方で測定した。即ち耳静脈上を清拭し乾きたところに14%硫酸 *Magnesium* 液の小滴を載せる。小刀を以つてこの滴を貫いて浅く刺し、軽く出血せしめ、あらかじめ硫酸 *Magnesium* 液に浸したる硝子棒にて同液と血液とを充分に混和せしめ、混液を載せガラスに塗抹し充分に乾燥する。次いで *Methanol* 固定後 *Giemsa* 液にて染色したる後、*Ehrlich* 視野縮小器を接眼鏡の中に装備して視野を縮小せしめ、各視野の赤血球と血小板とを数え、赤血球数 1000 に及ぶまで血小板数を数えて、全体の血小板数を比例により算定する。

血色素値は *Sahli* 氏血色素計の試験管を使用して測定した。

Hematocrit 値は硫酸銅法にて全血及び血漿の比重を測定して算定した。

血液凝固時間の測定では消毒乾燥した注射器で静脈採血し、その20滴を時計皿に滴下し、先端の尖つた硝子棒で30秒毎に時計皿の底の血液を掬うようにして凝固機転の進行を観察する。硝子棒の先端に纖維素の糸状物が始めて附着してきたときを凝固時間とした。

出血時間の測定では耳静脈を消毒乾燥し、小刀尖にて1~3mm 穿刺し、直ちに秒時計を動かし、30秒毎に吸取紙にて血液を吸い取り、全く止血するまでの血斑数から算定した。

血漿蛋白分層の変動は次のごとく施行した。資料は股静脈から血漿 7cc を採取し、すべて 20/mol *Phosphate* 緩衝液 (pH: 7.8, u: 0.144, 第一磷酸 *Kalium*, 第二磷酸 *Natrium*, 各々 20/mol を 1: 16 の容積比で混合したもの) で 2 倍稀釈し 4°C 16 時間経て半透膜として 400 番 *Cellophane* を用い、*Phosphate* 緩衝液を透析外液として、透析を行い、次いで島津式 *Tiselius* 電気泳動装置で通電条件 7.5mA, 100Vot とし、10°C, 2 時間、泳動を実施し、*Scanning* 式で写真を撮影した。次いで相対的移動度を計算して、Al, α_1 , α_2 , β , φ , γ の 6 峯に分割を分ち、*Planimeter* でそれぞれの面積を測定して各分劃の百分率を算定した。血漿総蛋白量は日立蛋白計により測定した。

4. 肝機能検査方法

採血、採尿は全例にわたり、術前は麻酔終了後、術中は人工心肺廻転中、術後は *Protamine* 点滴後行い、その後の検査は早朝空腹時無麻酔で背位に固定して各種検査を次の方法に従つて行つた。

a) 血清高田氏反応はそれぞれの測定時に採血した血液から血清を分離して、この血清 1cc を順次倍数稀釈し、各試験管に10%炭酸 *Natrium* 液 0.25cc, さらに昇汞 *Fuchsin* 液 0.3cc あてを加え室温放置 3 時間を経て判定した。

b) 血清 *Meulengracht* 値は採血した血液約 2cc から血清を分離し、*Meulengracht* 氏比色計によつて比色して算定した。

c) *B. S. P.* 排泄試験は *Hepatosulphalein* (*Phenol tetrobromphthalein-disodium Sulfonate* 第一製薬会社、以下 *B. S. P.* と略す) の 5% 水溶液で体重 1kg につき 5mg を正確に股静脈に注射し、30分後他側股静脈から 5cc 採血して、血清を分離し、この血清を *Alkali* 性とした後 *Comparator* で比色した。*B. S. P.* 排泄試験の術中値としては、人工心肺廻転終了直後施行した。

d) 尿 *Urobilinogen* 反応は *Ehrlich* 氏法で施行したが採尿は消毒した注射針で膀胱部を穿刺して 5cc の尿を採取した。

2. 交叉試験によつて適合性を決定した犬血液を用いて体外循環を行つた場合の一般成績

嚴重なる犬血液交叉試験を施行して採血犬を選定し症例 1 よれ 60 までそれぞれ人工心肺による体外循環を行つた。

前章に記述したごとく異型血交換のみの侵襲では、実験動物の反応は非常に軽微で充分耐えたのである。しかし交換輸血のみではなんら強き反応を示さなかつたような交叉試験不適合血はもとより、適合血までも結果的にみて体外循環を行つたことにより血液型不適合と判定される場合があることが推定できよう。即ち体外循環のごとくいくつかの操作と大きな侵襲が集積してくると零細な血清学的抗体までも障碍を呈してることが想像できる。

その結果血液型が完全に適合したものと推察される群と、血液型が不適合と想定される群とに分類してみると表 (7) (8) (9) (10) (11) のごとくである。

体外循環終了後 3 日間以上の生存を標準にすると、血液型適合群は 36 例中生存 16 例で 44%, 血液型不適合群では 24 例中生存 8 例で 33% となる。従つて血液型適合群は不適合群に比して良好な生存率を示していることが判る。さらに血液型適合群における実験動物の死因は比較的明瞭で人工心肺装置の廻転に基く注入吸引の不均衡が多くみられるが、不適合群では明らかに異型輸血反応と推察される症状で死亡したものが多くみ

られることが指摘される。しかし採血個数、採血犬の性状、あるいは採血量と予後との間には特別の関係を見出し難い。灌流量と灌流時間とが予後に影響したと考えられる症例は灌流量が比較的少量にもかかわらず灌流時間が長過ぎたもの、あるいは灌流量が大量のた

めに、注入吸引の不均衡をきたしたものがあり、これらは別として全然死因を判定でき得なかつた症例も血液型不適合群に含まれており、いわゆる広い意味での血清学的反応として取扱うべきものであらうと推定できる。

表(7) 血液型適合群と判定された体外循環の実験成績

犬番号	体重 kg	採血犬体重及び採血量								採血全量 cc	灌流量 cc/min	灌流時間 min	予後	備考
		S ₁		S ₂		S ₃		S ₄						
		kg	cc	kg	cc	kg	cc	kg	cc					
3	17	10	500	9	450	8	400	7.5	500	1850 + ^D 150	350	15	生存	剖検
4	17	10.5	450	9	450	8	400			1300 + ^D 100	500	21	5時間	不均衡
7	17	18	900	10	450	8	350	8	200	1900	460	20	生存	剖検
8	18	18	950	18	950	10	500			2400	460	20	13時間	Anox.
9	19	10	650	7	400	10	650	8	500	2200	1100	20	12日	膿胸
10	19	12	600	10	500	9	450	8	250	1800	1100	30	10日	膿胸
11	15	12	600	10	500	9	350	8	350	1800	950	45	3時間	肺穿刺
12	20	12	600	12	600	10	500	8	300	2000	1200	45	20日	膿胸
13	16	14	700	12	600	10	500	7	200	2000	950	35	10時間	心 Tamponade
17	20	18	800	15	700	10	500			2000	1300	20	4日	逃亡
19	19	15	700	12	600	8	250	8	250	1800 + ^D 300	1000	20	生存	
20	17	9	450	9	450	8	350	8	350	1600	880	22	4時間	不均衡

表(8) 血液酸適合群と判定された体外循環の実験成績

犬番号	体重 kg	採血犬体重及び採血量								採血全量 cc	灌流量 cc/min	灌流時間 min	予後	備考
		S ₁		S ₂		S ₃		S ₄						
		kg	cc	kg	cc	kg	cc	kg	cc					
21	26	18	750	16	450	7	100			1300 + ^D 300	1240	28	3カ月	
24	14	12	650	10	550	8	300	7	200	1700	700	20	4時間	不均衡
25	17	15	700	13	600	10	450	8	250	2000	1260	20	2時間	不均衡
26	16	14	650	12	600	10	350	7	200	1800	480	34	5時間	心手術失敗
28	17	16	750	10	450	8	300	8	300	1800	430	20	6時間	心不全
31	14.5	12	450	7	250	7	150	6	50	900 + ^D 200 生食 900	850	13	7.5時間	血液過稀釈
33	16	14	700	12	600	10	450	8	250	2000	1000	20	3時間	注入過多
34	18	15	750	10	550	10	350	10	150	1800	1080	20	3時間	不均衡
36	14	12	650	10	550	8	450	8	350	2000	860	19	12日	肺炎?
37	10	10	550	8	450	8	400	8	400	1800	600	26	2.5カ月	栄養失調
38	15	13	600	10	500	10	450	9	250	1800	900	33	4時間	不均衡
39	14	12	600	10	500	9	400	8	300	1800	850	16	5時間	不均衡

表 (9) 血液型適合群と到定された体外循環の実験成績

犬 番 号	体 重 kg	採血犬体重及び採血量								採血全量 cc	灌流量 cc/min	灌流 時間 min	予 後	備 考
		S ₁		S ₂		S ₃		S ₄						
		kg	cc	kg	cc	kg	cc	kg	cc					
44	18	15	800	12	600	10	300	6	100	1800+ ^{生食} ₂₀₀	1000	22	3カ月	侵襲過大 膿 胸 体温下降 剖 検 空気栓塞 不 均 衡 栄養失調 栄養失調 ? 脱 血 遮断過長
45	16	13	700	10	500	9	450	7	350	2000	960	33	5時間	
48	13	10	550	9	500	9	500	9	450	2000	800	21	20日	
49	11	10	500	10	500	8	400	8	400	1800	660	26	5時間	
52	15	12	650	11	550	10	450	10	350	2000	800	12	1カ月	
53	21	18	900	10	500	6	100			1500+ ^D ₅₀₀	1320	18	1時間	
54	14	27	1700							1700+ ^{生食} ₂₀₀	860	17	4時間	
55	14	10	500	8	400	8	400	7	400	1700	900	23	2週	
56	20	15	700	13	600					1300+ ^{生食} ₅₀₀	440	21	1週	
57	19	16	800	12	600					1400	440	20	3日	
58	10	8	400	8	350	7	350	7	200	1300	200	30	4時間	
60	28	13	650	12	550	10	350	7	250	1800	560	42	12時間	

表 (10) 血液型不適合群と判定された体外循環の実験成績

犬 番 号	体 重 kg	採血犬体重及び採血量								採血全量 cc	灌流量 cc/min	灌流 時間 min	予 後	備 考
		S ₁		S ₂		S ₃		S ₄						
		kg	cc	kg	cc	kg	cc	kg	cc					
1	18	10	450	10	350	7	200	9	400	1400	350	9	6時間	血液型?
2	14	10	400	9	350	8	350	5	330	1430	350	10	4時間	血 胸
5	18	9	450	7	350	8	400	10	450	1650	460	20	2時間	Anox.
6	23	11	650	10	550	8	400	6	250	1850	412	20	7時間	Anox.
14	20	15	800	10	500	8	250	7	150	1700	1100	50	16時間	血液型?
15	14.5	12	600	8	400	7	300	7	300	1600+ ^D ₁₀₀	950	40	2時間	血 胸
16	17	14	750	10	550	9	450			1750+ ^D ₁₀₀	1100	20	48時間	血 胸
18	20	14	700	13	650	12	450	10	200	2000	1300	20	4日	逃 亡
22	12	10	550	10	550	10	600			1700	230	10	5カ月	
23	20	10	500	8	400	6	150	6	150	1200+ ^D ₄₀₀	1400	20	4カ月	
27	14	11	650	9	450	8	400	8	400	1900	490	30	6時間	血 胸
29	13	12	700	8	400	7	400	7	350	1850	440	10	生 存	

3. 体外循環後における血液所見の変化

1. 体外循環後犬血液型同種免疫の発現

体外循環終了後3週間経過した犬から ACD 加採血 50cc を行い、生理的食塩水で3回洗滌した後、10% 血球浮遊液を作製し 5cc より始めて3乃至4日間おきに 6cc, 7cc, 8cc, 9cc, 10cc と5回に亘つて雑種犬の股静脈に注入した。最後の免疫後10日間を経て、抗体産生をまつて免疫犬から全血採血し、血清を分離し

た。抗血清は Merthonine 蒸溜水溶液を血清の 1000 分の 1 加えて冷蔵庫に保存した。体外循環後比較的長期間生存せる実験群は表 (12) に示した。

同種免疫により得た抗血清を抗 F 血清と仮称し、体外循環終了後10日、14日、21日、28日、4W、5W、2カ月、3カ月と長期に亘つて生存せる犬血球に作用した。その結果循環終了後10日では表 (13) に示すごとく12例中10例において 128~512 倍の抗血清稀釈度

表 (11) 血液型不適合群と判定された体外循環の実験成績

犬番号	体重 kg	採血犬体重及び採血量								採血全量 cc	灌流量 cc/min	灌流時間 min	予 後	備 考
		S ₁		S ₂		S ₃		S ₄						
		kg	cc	kg	cc	kg	cc	kg	cc					
30	10	8	400	7	350	6	200	6	150	1100+ ^D ₄₀₀	580	20	4時間	血液型?
32	12.5	10	550	8	400	8	400	12	650	2000	720	12	5カ月	
35	19	15	850	10	550	7	350	6	250	2000	1200	12	5時間	不均衡
40	16	14	750	12	650	7	350	6	250	2000	950	12	1.5カ月	膿胸
41	9	9	500	8	400	8	400	8	400	1700	580	20'40"	6時間	?
42	9	12	750	10	550	8	500			1800	500		4時間	?
43	10	10	650	9	550	9	600			1800	600		4時間	血液型?
46	16	13	750	11	650	10	450	7	150	2000	960		3時間	?
47	13	12	650	11	600	10	450	8	300	2000	780		4時間	?
50	18	14	750	10	500	10	400	8	350	2000	1000		4.5時間	体温下降
51	16	12	600	12	550	10	500	10	350	2000	960		1.5カ月	逃亡
59	20	12	600	10	450	9	350	8	300	1700	460		31'30"	3日間 逃亡

表 (12) 体外循環後長期生存実験群

番号	体重 kg	性	採血犬数と量及び適、不適の別			灌流量 cc/min	灌流時間 min	予 後	備 考
21	26	♀	S3	1300+ ^D ₃₀₀	適合	1200	28	3カ月	
22	12	♂	S3	1700	不適合	230	10	5カ月	
23	20	♂	S4	1200+ ^D ₄₀₀	不適合	1400	20	4カ月	
32	12.5	♂	S4	2000	不適合	720	12	5カ月	
36	14	♂	S4	2000	適合	860	19	12日	肺炎
37	10	♂	S4	1800	適合	600	26	2.5カ月	栄養失調
40	16	♂	S4	2000	不適合	950	12	1.5カ月	栄養失調
44	18	♂	S4	1800+ ^{生食} ₂₀₀	適合	1000	22	3カ月	
48	13	♂	S4	2000	適合	800	22	20日	膿胸
51	16	♂	S4	2000	不適合	960	17	1.5カ月	逃亡
52	15	♂	S4	2000	適合	800	12	1カ月	剖検
55	14	♀	S4	1700	適合	900	23	2週	栄養失調

で凝集を示した。循環終了後14日では No. 23 が 128 倍の稀釈度で凝集を示さず、No. 32 が 256 倍においても凝集を示した。No. 36 は肺炎で死亡したため追求できなかった。第 3W では No. 48 が膿胸で死亡、No. 55 は栄養失調で死亡したため追求できなかった。他は第 2W と殆んど不変であった。第 4W、第 5W では 128 倍の稀釈度で No. 22 も含めて全例に凝集を示し、512 倍でも No. 22, 32, 37, 52, 44 と凝集した。2カ月では No. 40 が栄養失調で死亡、No. 51 は逃亡、No. 52 は剖検したため追求できなかったが、なお生存した犬は第 5W と全く同程度に凝集を示し

た。3カ月では No. 21, 22, 23, 32, 44 と検索したが No. 21, 23, 32, 44 は 512 倍の稀釈度で凝集を示したが No. 22 のみは 128 倍以上では凝集を示さなかった。

小 括

体外循環後生存犬の血液型を検索するために同種免疫を施行し、表 (13) のごとく比較的凝集力価の高い抗 F 血清を得、体外循環終了後10日には既に術前においてはなかつた高度の免疫抗体が発生していることを知り、新しい血液型 F がかなりの頻度で発現していることを知った。

表 (13) 抗 F 血清の体外循環終了後10日目生存犬血球に対する凝集素価

番号血球	抗 F 血 清 稀 釈 度						
	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
21	+++	+++	+++	+++	++	+	-
22	+++	+++	+++	+++	++	++	++
23	+++	++	++	+	-	-	-
32	+++	+++	+++	+++	++	+	-
36	+	+	+	-	-	-	-
37	+++	+++	++	++	+	+	-
40	+++	+++	++	+	+	-	-
44	+++	+++	+++	+++	++	++	+
48	+++	+++	++	+	+	-	-
51	+++	+++	++	+	+	-	-
52	+++	+++	+++	+++	++	+	+
55	++	++	++	+	+	-	-

2. 体外循環後犬血液成分の変化

(1) 白血球

表 (14) には犬 No. 47 から No. 58 までの体外循環後の血液、白血球の変化の実測値を記録した。表 (15)、表 (16) には平均値を表示した。即ち術前値は 9,000~16,000 で術中既に減少の傾向をみせ、並列循環、心行行遮断、同解除、循環終了までに著明な減少をみせ、No. 52 は 2,400 までに減少した。その後30乃至60分後増加し始め、5乃至12時間で5,000に恢復する。長期生存例では24乃至48時間後には、異常な増加を示して2万乃至3万に達する。そのままお第2週は高い値を持続して第4週はほぼ術前に恢復する。

小 考 按

人工心肺による体外循環後の白血球数の著明な減少については Bijork²⁾, Stokes-Gibbon⁴⁾, Denis, 等各研究者の均しく記載しているごとくであるが、我々の成績もまた同様である。その変化の機転については、私も種々に検討したが、まだ確定的結論を下し得ない。

白血球数が体外循環直後、体外循環前の $\frac{3}{2}$ ~ $\frac{1}{2}$ に減少することは、血管よりはるかに劣る導管や、Pump 内 Gum 管を圧迫されながら通過するために起る機械的破壊が大きな原因の一つであろう。また体外循環終了後、予後良好な実験動物は早期の間に異常な増加を示している。渡辺⁶⁾, 七野⁴⁾, 福慶¹⁵⁾ も指摘しているごとく白血球の、このような変化は体外循環において全く特異的であつて、生体中において反応的破壊機転が惹起されるや否やは今のところ明言することは

できないが、ともかく体外において白血球の減少した血液を輸注することによつて、もたらされた白血球減少をある時間が経過したのち、代償しようとする機転が漸次起つてくることうかがわれるのである。この問題は種々の要素、殊に生体循環系の神経支配即ち血球の神経性調節などの要因が複雑に関与するものと考えられるのであつて、簡単に結論へ導くことは危険であろう。

(2) 赤血球

表 (14) にはその体外循環後の血液赤血球の変化の実数値を、表 (15)、表 (16) には平均値を示した。赤血球数は術前 480 万より 630 万の間の個体差を示し、体外循環後は 400 万から 430 万位まで相当の減少を示し、循環終了後2時間にして平均 480 万まで一度増加する。それ以後漸次減少し術後1週乃至2週では平均 450 万までとなり、長期生存例では漸くにして第4週を経て平均 510 万と恢復する。

小 考 按

血液の赤血球は白血球と同様体外循環中機械的破壊を受け、体外循環後は相当の減少をみるが、白血球程著しくない。装置内血液が導入されたため混合稀釈されて減少するのも一因であろう。長期生存例では第4週を経て恢復するが、この事實は、白血球数、血色素値、Ht 値の恢復とも一致し、骨髓その他の造血機能が体外循環による影響はもとより、大量血液交換の影響から恢復するのに一定の期間を要することになるう。

(3) 血小板

表 (14) には体外循環後の血液血小板の変化の検索

表 (14) 体外循環後犬血液成分の変化

犬番号	体重 kg	性	採血犬数と量及び適合血, 不適合血別 cc	灌流量 cc/min	灌流時間 min	測定時及び装置血	白血球	赤血球 ×10 ³	血小板 ×10 ³	Ht 値	血色素	予 後	備 考	
47	13	♂	S4 2000	不適合	780	19	前装置血 中後	9000 7200 6600 2800	540 500 490 420	17 10 11 3	40 35 37 31	80 66 64 52	4 時間	?
43	13	♂	S4 2000	適合	800	21	前装置血 中後 24時 4日 1週 2週	12800 9000 8000 6500 7000 8800 10000 10000	580 500 460 440 440 500 530 520	22 20 14 7 10 11 12 15	46 44 39 37 37 38 40 40	85 80 68 60 60 65 67 70	20 日	膿 胸
49	11	♀	S4 1800	適合	660	26	前装置血 中後	12000 7200 7200 4200	485 400 385 370	20 18 12 8	48 38 36 34	84 68 65 60	5 時間	体温下降
50	18	♂	S4 2000	不適合	1000	14	前装置血 中後	16500 8800 5600 5400	490 400 385 375	36 28 30 11	43 36 26 28	90 86 88 65	4.5時間	体温下降
51	16	♂	S4 2000	不適合	960	17	前装置血 中後 24時 4日 1週 2週 3週 4週 5週	14000 10000 12500 7200 18500 11000 10200 9800 9000 10500 11000	560 410 480 420 590 540 520 460 470 500 510	27 24 20 7 9 8 10 14 20 21 20	40 39 39 32 39 37 38 39 40 40 40	94 70 67 58 78 72 63 64 67 78 83	1.5カ月	逃 亡
52	15	♂	S4 2000	適合	800	12	前装置血 中後 24時 4日 1週 2週 3週 4週	9200 6000 5300 2400 21000 15000 10500 10000 8700 8500	555 420 470 415 600 565 445 460 490 500	18 14 12 5 10 9 9.5 10 12 13	42 38 39 33 37 38 39 40 41 40	90 65 66 57 75 70 60 63 64 69	1カ月	剖 検
53	21	♂	S3 1500+ ^D ₅₀₀	適合	1320	18	前装置血 中後	15100 8500 9200 11100	580 440 460 445	32 20 27 28	46 35 39 37	92 66 80 78	1 時間	空気栓塞
54	14	♂	S1 1700	適合	860	17	前装置血 中後	9000 6000 5500 2500	580 450 470 400	32 24 27 28	46 37 39 31	87 70 66 55	4 時間	不 均 衡
55	14	♀	S4 1700	適合	900	23	前装置血 中後 24時 4日 1週 2週	10000 8000 6600 3700 18500 14000 11000 10500	600 480 520 480 520 520 550 550	22 18 16 14 14 14 16 16	43 36 39 34 42 40 38 39	92 66 68 59 82 76 67 67	2 週	栄養失調
56	20	♂	S2 1300+ ^{生食} ₅₀₀	適合	440	21	前装置血 中後 24時 4日 1週	11000 8200 5000 2500 18000 13500 11000	570 420 480 400 570 500 450	19 15 12 5 8 7 9	41 36 38 30 37 36 35	89 60 64 55 68 70 65	1 週	栄養失調

57	19	♂	S2	1400	適 合	440	20	前	8000	530	16	38	78	3 日	?
								装置血	6500	380	10	36	60		
								中	5200	400	12	33	63		
								後	2400	390	4	34	58		
								24時	19000	420	6	36	70		
3日	10000	430	8	35	66										
58	10	♂	S4	1300	適 合	200	30	前	10000	550	18	40	89	4 時間	脱 血
								装置血	7200	400	10	36	72		
								中	5500	470	12	39	65		
								後	2500	400	4	33	65		

表 (15) 体外循環長期生存例の血液成分の変動 (12例平均)

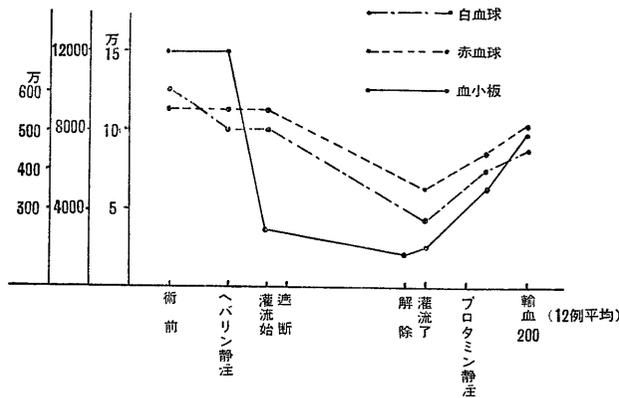
測定時	血液成分				
	白血球	赤血球 万	血小板 万	Ht 値	血色素
術 前	9000	565	18	40	90
装置血	7700	430	18	37	69
術 中	5500	480	12	38	65
術 後	2600	410	4	32	56
24 時	24000	600	9	39	76
4 日	14500	550	8	37	70
1 週	10600	440	8.5	38	60
2 週	10000	460	9	39	62
3 週	8800	490	10	40	65
4 週	7200	510	14	40	74
5 週	8800	500	15	41	80
3 カ月	8000	520	15	40	80
5 カ月	8600	520	15	40	80

数値を、表 (15)、表 (16) には平均値を示した。血小板数は術前32万より17万の間の個体差を示し、循環後著しく減少 Protamine 点滴、術後輸血によつて、9万乃至10万位まで増加するが、循環終了後第 1, 2, 3 週を経過しても10万程度で第 5 週で漸く術前値近くに恢復する。

小 考 按

血液血小板数は体外循環後術前の $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{5}$ にまで減じ、長期の経過後漸く恢復する。この著しい変動をきたすのは種々の原因が考えられる。森田³⁸⁾は血小板は Heparin により甚だしく変形し、かつ速かに崩壊するといひ、Melrose³⁹⁾等は体外循環中に血小板が破壊されることはある程度避けられないとしている。人工心肺装置の表面積はかなり広大で血液との接触面が大きいので血液の有形成分が附着して破壊することも考えられる。これを防ぐには装置容積の縮小ならびに内面の清浄化、殊に Silicon-Coating が著しく効果

表 (16) 体外循環による白血球、赤血球、血小板の変動



的である。また Gibbon¹⁹⁾ Schumway⁴⁷⁾ Kirklin³⁰⁾のごとく装置の材質として金属、ガラスを避け Plastic や Luicit 等を用いることも一つの方法である。また七野⁴¹⁾の述べるごとく、体外循環後 Protamine で Heparin を中和した後、凝固時間は比較的容易に恢復

するが、出血時間の延長のみはなお持続し、術後かなりの出血傾向を呈するがこの原因の一つは、血小板の減少にある。私達は採血による機械的破壊、あるいは長時間放置による血小板減少を考慮して、採血後循環使用までの時間を可及的短縮するように努め、血流時

遮断解除後 Protamine を点滴、次いで ACD 加血輸血後はかなり恢復するが、血小板はなお減少を示している。従つて将来は血小板輸血等を考究して、大量血液交換による出血傾向の問題を解決すべきであろう。

(4) Hematocrit 値

表 (14) には体外循環後の血液 Hematocrit 値変化の実測値を、表 (15) には平均値を示した。

Hematocrit 値は術前平均40であるが、灌流中は平均38に減少し、灌流後はさらに32まで下降する。長期に亘る変動はあまり著明でなく、術前値より減少したままの状態を経過し、術後4週で漸く術前値に恢復する。

小考按

体外循環により殆んどすべての例が血液血小板の減少をみた。一般に40前後のものが、30前後あるいはそれ以下になつた例もある。このような Hematocrit 値の減少は、関川²²⁾、渡辺⁶⁰⁾等もいうごとく、主とし

て装置血による稀釈、装置内の溶血が原因であろう。長期生存例をみると比較的早期にある程度恢復し、全経過に亘り甚だしい変化を示さない。

(5) 血色素

表 (14) には体外循環による血液血色素量の変化の実測値を、表 (15) には平均値を示した。血色素値は術前平均90%で循環中65%までに減少し、循環終了後は一旦76%まで増加する。それ以後漸次減少し、術後2、3週は60乃至70%の附近の値を示し、第5週を経て平均80%と恢復する。

小考按

体外循環を行うことにより、血液の血色素値は低下するが、循環後1乃至3時間までの間に一度増加し、長期生存例では、その後再び減少して赤血球数の恢復と共に恢復している。即ち余り著明な変動を示さないが、赤血球数の変化と略々平行している。

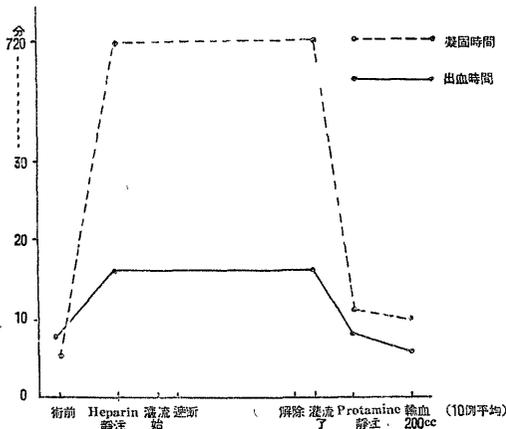
(6) 血液凝固時間、出血時間

表 (17) 体外循環における血液凝固時間、出血時間の変動

犬番号	体重 kg	性別	採血犬数と量及び適合血、不適合血別	灌流量 cc/min	灌流時間 min	測定時	凝固時間 分, 秒	出血時間 Heparin 量				Protamine 量		予 後	備 考
								分, 秒	cc	mg/kg	cc	mg/kg			
31	14.5	♂	S4 900+ 生食 200 D 900	850	13	前中後	7.30 ∞ 12.30	8.0 13.30 10.0	3.5	2.4	10.5	7.2	7.5 時	血液過稀釈	
32	12.5	♂	S4 2000	720	12	前中後	4.0 ∞ 6.30	5.0 14.0 5.30	3.4	2.6	10.0	7.2	5 ヵ月	剖 検	
33	16	♂	S4 2000	1000	20	前中後	7.0 52.0 6.30	8.0 16.0 8.0	4.0	2.5	12.0	7.5	3 時	注入過多	
34	18	♀	S4 1800	1080	20	前中後	6.30 28.0 11.30	7.0 16.0 8.0	4.5	2.5	12.0	6.6	3 時	不均衡	
35	19	♀	S4 2000	1200	12	前中後	10.0 ∞ 11.0	11.30 18.0 14.0	5.0	2.6	15.0	7.2	5 時	不均衡	
36	14	♂	S4 2000	860	19	前中後	12.30 ∞ 17.30	13.0 16.0 13.0	3.5	2.5	8.0	5.7	1 2 日	肺炎?	
37	10	♂	S4 1800	600	26	前中後	9.30 ∞ 13.0	10.0 13.0 11.0	3.0	3.0	7.0	7.0	2.5 ヵ月	栄養失調	
38	15	♂	S4 1800	900	33	前中後	7.30 50.30 14.0	8.0 14.0 13.0	3.75	2.5	7.5	5.0	4 時	不均衡	
39	14	♂	S4 1800	850	16	前中後	6.30 ∞ 7.0	7.0 13.30 7.30	3.5	2.5	7.0	5.01	5 時	不均衡	
40	16	♂	S4 2000	950	12	前中後	6.0 ∞ 5.0	6.30 11.30 7.0	4.0	2.5	8.0	5.0	1.5 ヵ月	膿 胸	

註) 前 Heparin 静注前
中 人工心肺灌流中
後 Protamine 点滴終了後30分

表 (18) 体外循環における血液凝固時間, 出血時間の変化



我々の行っている体外循環実験においては大体1時間前後の血液の非凝固性を必要とするために、灌流前に1% Heparin 溶液 2.4~3mg/kg を股静脈より静注し、体外循環操作後 Protamine 5.0~7.5mg/kg を100cc~150cc の生理的食塩水に溶かして、同様に股静脈から極めて徐々に点滴静注を行った。

表 (17) には体外循環後の血液凝固時間, 出血時間の変動を犬 No. 31 から No. 40 までについての検索成績を示した。表 (18) にはその平均値を示した。測定は Heparin 静注前, 人工心肺による体外循環中 Protamine 点滴終了後30分のそれぞれに行つた。血液凝固時間は術前においては6分から10分までの個体差を示し Heparin 注入により 28~∞ となる。Protamine 投与によつて、数例を除いて7分~15分となつて、体外循環前値よりやや延長している。出血時間は術前では4~13分で Heparin 注入により11~16分に延長し、Protamine 投与によつて概ね体外循環前値に復している。術後24時間以後は殆んど全例において血液凝固時間, 出血時間とも術前正常値に恢復している。

小考按

体外循環中は血液凝固と血栓形成を防止するために実験動物並びに装置内血液に抗凝固剤を加えることが必要である。また循環後には術後出血を防ぐために中和剤の必要が起つてくる。我々は実験動物には Heparin を体重毎 2.5mg を静脈内に注射し、装置血液には、血液 100cc に Heparin 2.5mg が含まれるようにした。これによつて凝血血栓防止には満足な結果が得られた。循環終了後、中和剤として硫酸

Protamine を Heparin の 2~3 倍量を投与した。

胸腔内出血が人工心肺の実験成績を不良ならしめる重要な因子であることは Stokes Gibbon が 1950 年に既に強調し、Protamine の使用により解決し得たと報告している。しかし術後出血の因子には使用した Heparin の他、血液型, 血液成分の破壊, 感染, 手術手技等種々の問題があげられる。術後の新鮮血輸血が、後出血防止に有効であるが、この場合血液型の嚴重なる適合犬を得て、クエン酸ソーダ血として採血し、術後比較的早期に輸血することが肝要である。

私の検索した結果では交叉試験による血液適合群, 不適合群の区別や、採血犬数, 灌流条件等と胸腔内出血との間には、特別の関係は見出し得なかつた。

(7) 血漿蛋白の変化

(イ) 血漿総蛋白量

表 (19) には体外循環前後の血漿総蛋白量の変化を示すが術前総蛋白量には比較的個体差がある。7.0% は12例の平均値である。術中より術後にかけて 5gr/dl 以下に著明な減少を示し、術後2週乃至3週にかけて次第に増加し始め、4乃至5に至つて 6gr/dl 以上に恢復する。(表19参照)

小考按

採血収集して装置内に充した血液中には生理的食塩水を混合するため血液が稀釈され、しかも採血犬の飼育条件は余り良好でないため、採血犬の血漿蛋白量が少ないことも、直後において血漿蛋白量の減少を示す原因とならう。また一旦稀釈されて低下した血漿蛋白量の恢復には非常に長期を要することは、唯に人工心肺操作の器械的な原因のみでなく、体外循環に基く生体の反応に要調あることを原因としなければならぬ。

(ロ) Albumin

Albumin は血漿蛋白分層中最も大きな峰を呈し、体外循環術前平均 43.5% である。術中、術後一旦 54乃至56%まで上昇するが時間を経るに従い、漸次減少して2乃至3週頃までには、32%に低下し、4乃至5週で漸く40%前後まで恢復する。(表19~33参照)

小考按

Albumin がいろいろな疾患、特に消耗性疾患に際して鋭敏にしかも著しく減少すること、また実験的に体蛋白を消耗させること、(瀉血漿、瀉血球、急性炎症の方法で実験された) により同様に Albumin の減少がみられること、Albumin は他の Globulin 成分に比し蛋白酵素によつて著しく分解を受けやすいこと

等を平井²¹⁾等が実証しているが、本分割は動物体の変動を極めて鋭敏に反映する。私達の行った体外循環実験は、他の手術侵襲に比してより強度の Stress をなすものと考えられる。

Albumin が血液灌流と同時に変動し、術後もなお比較的長期に亘つて減少したままであり、その回復には相当期間を要することがそれを示している。このような観点からも体外循環が生体に及ぼす影響は大きいものと考えられるのである。

(ハ) α -Globulin

体外循環によつて起る変動で血漿蛋白分層の Albumin 峰の減少は著明のものであるが、 α 峰もまた著しい動揺を示す。 α_1 , α_2 Globulin は体外循環術前 9.0%乃至 9.9%であるが、術中、術後一旦下降する。灌流後24時間で11%乃至14%まで上昇し、術後4日乃至3週で α_1 , α_2 -Globulin が α -Globulin の1峰性となるに及んでさらに著明に増加し、術後4乃至5週で漸く2峰性となつて略々術前値に復する。(表19~33参照)

小考按

α -Globulin の増加の意義についてはまだなら解明されておらず、唯殆んど常に Albumin の減少に伴つて起る。平井²¹⁾の所究では犬の瀉血、瀉血漿などを施行した際にみられる血漿蛋白分割の変化は極めて規則的であると述べている。即ち A/ α 比が瀉血漿量に比例して低下するのであるが、A+ α 値は驚くほど一定していると述べている。私達の体外循環実験の場合も Albumin と α -Globulin とは相対的に変動し、Albumin の減少と同時に α -Globulin の増加が起つていることは Albumin の低下時に α -Globulin が代償的に増加するというのもできよう。Taylor は Albumin の低下の際によくみられる α -Globulin の上昇即ち A/ α の低下は一定の病型に特有に現われる現象で単なる蛋白成分喪失ではないとするが、一方 Schedelomski⁴⁹⁾等は α -Globulin の上昇を組織崩壊との関連において考察し、組織崩壊に対する生体の一種の反応であるとしている。

私達の行つている人工心肺実験が如何なる程度に体蛋白喪失あるいは組織崩壊を招来するものかは明らかでないが、現在までの体外循環操作によつては上述のような意味の侵襲がかなり大きく加わるものと考えねばならない。

(ニ) β -Globulin

血漿 β -Globulin は体外循環術前 14.2%であるが

術後 11.7%と減少し、その後漸次増加し、術後2週で最大値 17.2%を示す。術後3週乃至4週で術前値に復する。(表19~33参照)

小考按

β -Globulin 中には脂質蛋白を主として含有し、糖蛋白や、またこれらを含んでいない蛋白質もあるといわれ、銅や鉄など9金属を結合する能力のある金属結合蛋白、血液凝固因子の一つである Prothrombin もまた β 成分中に存在する。そして動物によつては抗体成分も β 成分にあるとされる。しかし β 成分の変動は直接血中脂質に最も強く影響を与え、Kunkel, Sterling は脂質量と β 成分量の平行関係を観察している。

私達の行つている体外循環においては β -Globulin は術前の正常値から術中術後より術後2週にかけて α -Globulin に追隨して変動するが特に著明な増減はない。このことは血中脂質に余り変動のきたさないことを意味するものと考えてよいであろう。

(ホ) φ 峰

φ 峰は血漿蛋白分割中最も変化の少ない分割で、体外循環術前平均 14.5%から術後 11.4%に減少するが、術後4日には既に回復し14%となり、術後長期に亘つて増減は殆んどない。(表19~33参照)

小考按

電気泳動的に Fibrinogen を始めて確認したのは Stenhagen⁵⁰⁾、であらう。 φ 峰は血漿で現われ、血清で消失することからこの峰が Fibrinogen であると確認されたのであるが、Olhagen は φ 峰の量は化学的に定量された Fibrinogen 量より約18%高いことを報じ、一方 Dentsch¹³⁾等は Cohn⁷⁾の FII+, III 分割より φ 峰と等しい易動度を有する蛋白を分離し、 γ_1 -Globulin と命名している。多くの疾患でしばしば増加した φ 峰をみるが、 φ 峰はこのように、 γ_1 -Globulin を含むので φ 成分の増加を直ちに Fibrinogen の増加と考えてならない。このことは Franklin¹⁶⁾等が多くの臨床例について電気泳動的に測定された φ 成分量と化学的に測定された Fibrinogen 量の関係の系統的な研究からも指摘されているところである。

私達の行つた体外循環においては φ は血漿蛋白分層中最も変動しなかつた峰であつた。後述の如く γ -Globulin 峰の著明な増減はあつても、犬では φ 峰と γ -Globulin 成分との分離が完全に行われているため φ 峰はさして著明な変動は呈しないものと考えられる。

表 (19) 体外循環における血漿蛋白分屑の変動

犬 番 号	体 重 kg	性	採血犬数と量及び適 合血, 不適合血別	灌流量 cc/min	灌流 時間 min	測定時 及び装 置血	S. p.	Al. %	α_1 %	α_2 %	β %	φ %	γ %	予 後	備 考
20	17	♂	S4 1600	適合 880	22	前 装 置 中 後	7.8 6.8 6.6 6.0	45.0 42.5 56.0 55.0	8.7 9.6 6.0 8.0	9.2 11.4 7.5 7.8	13.0 14.0 11.2	16.1 15.0 13.0 11.7	8.0 7.5 6.0 6.3	4 時間	不 均 衡
22	12	♂	S3 1700	不 適 合 230	10	前 装 置 中 後 24 時 1 週 2 週 3 週 4 週 5 週 3 力 5 力	6.9 7.0 6.2 5.4 5.4 6.2 6.6 6.6 6.6 6.7 6.4 6.5	42.5 44.0 55.5 54.0 41.0 38.0 36.0 33.0 37.3 39.7 39.0 41.5	9.5 9.2 6.0 7.5 12.4 22.0 23.7 5.6 5.0 4.7 7.0 8.6 11.0	9.9 10.5 7.4 7.7 12.0 15.5 16.0 19.0 21.5 14.6 13.0 10.4 8.7	14.0 13.5 13.0 12.0 12.4 15.4 13.3 16.8 15.8 14.5 14.0 13.0 13.5	15.0 14.8 4.3 7.8 8.6 6.5 9.0 8.2 10.2 14.4 12.0 15.0 10.5	9.1 9.0 4.3 7.8 8.6 6.5 9.0 8.2 10.2 14.4 12.0 15.0 10.5	5 ヵ月	
23	20	♂	S4 1200 + D ₄₀₀	不 適 合 1400	20	前 装 置 中 後 24 時 1 週 2 週 3 週 4 週 5 週 3 力 5 力	8.0 6.7 6.6 6.0 5.8 5.4 5.7 5.7 6.0 6.0 6.3 6.3 6.8	43.0 43.5 55.0 53.5 42.0 40.5 38.5 35.4 32.3 38.0 40.2 38.5 42.0	9.3 9.4 5.5 8.5 14.0 20.1 23.1 5.4 4.9 6.8 7.6 18.9 9.5	9.5 11.0 7.2 8.0 10.7 15.7 16.3 18.7 21.0 13.5 11.5 8.5	13.7 13.0 12.5 10.8 12.0 15.7 12.8 17.5 15.0 14.6 13.7 12.5 14.0	14.8 6.8 6.3 7.7 8.5 8.6 9.3 9.0 11.4 11.7 12.5 15.4 11.7	9.7 8.3 6.3 7.7 8.5 8.6 9.3 9.0 11.4 11.7 12.5 15.4 11.7	4 ヵ月	
24	14	♂	S4 1700	適合 700	20	前 装 置 中 後	6.8 6.8 5.0 4.5	44.5 43.0 54.6 54.5	9.0 9.1 6.2 7.8	9.4 11.2 7.5 7.4	14.3 13.6 12.8 11.5	14.5 15.0 13.7 11.2	8.3 8.1 5.2 7.6	4 時	不 均 衡
31	14.5	♂	S4 2000 + 生食 D ₂₀₀ 900	適合 850	13	前 装 置 中 後	7.0 6.5 5.2 4.6	43.5 42.0 55.7 54.8	9.5 9.0 6.5 8.2	9.7 10.8 7.0 8.3	13.5 14.2 12.0 11.3	15.6 9.1 5.6 10.8	8.2 6.6	7.5 時	血 過 稀 液 積
35	19	♀	S4 2000	不 適 合 1200	12	前 装 置 中 後	7.1 7.0 6.4 5.7	44.2 43.7 55.3 54.6	8.9 9.2 5.8 8.0	9.7 11.5 7.3 7.8	14.5 13.8 12.5 11.7	14.2 7.5 6.1 6.3	8.5 7.5 6.1 6.3	5 時間	不 均 衡
40	16	♂	S4 2000	不 適 合 950	12	前 装 置 中 後 24 時 1 週 2 週 3 週 4 週 5 週	7.0 7.4 5.2 4.7 4.8 5.2 5.8 5.8 6.0 6.0	44.0 42.8 54.6 53.2 42.0 41.9 37.6 35.2 31.5 38.5 40.2	9.0 9.5 6.0 8.4 13.5 21.6 23.3 5.5 4.6 7.2 8.8	9.3 11.2 7.5 7.3 11.5 15.3 13.0 18.0 21.2 12.5 11.0	14.5 13.7 13.5 10.9 13.7 14.5 13.0 14.2 13.8 14.0 13.6	7.8 8.0 5.4 7.7 7.3 6.7 11.1 12.3 14.7 15.8 13.2	7.8 8.0 5.4 7.7 7.3 6.7 11.1 12.3 14.7 15.8 13.2	1.5 ヵ月	膿 胸
44	18	♀	S4 1800 + 生食 200	適 合 1000	22	前 装 置 中 後 24 時 1 週 2 週 3 週 4 週 5 週 3 力	7.2 7.0 6.0 5.0 5.4 5.4 5.6 5.7 6.0 6.5 6.3	43.5 42.7 55.0 54.2 41.8 42.0 38.5 34.5 32.3 37.8 41.0 35.2	8.6 9.2 5.7 7.3 12.6 22.3 23.6 5.7 5.0 7.6 8.2 20.3	9.5 10.5 7.0 7.6 12.2 15.8 16.7 18.5 20.9 13.6 10.2 20.3	14.0 13.2 12.6 11.7 12.5 15.8 16.7 17.0 13.8 14.2 13.7 12.5	16.3 15.0 6.0 7.8 7.7 5.9 7.6 9.8 13.0 12.3 12.3 17.5	8.1 9.4 6.0 7.8 7.7 5.9 7.6 9.8 13.0 12.3 12.3 17.5	3 ヵ月	

45	16	♀	S4	2000	適合	960	33	前置血 装中後	7.0 7.2 6.2 5.5	44.5 43.0 55.2 54.0	9.0 8.1 5.9 8.3	9.3 11.2 7.4 7.5	13.8 14.0 12.5 13.0	15.7 14.6 13.4 10.8	9.7 9.1 5.6 6.4	5 時	侵襲過大
48	13	♂	S4	2000	適合	800	21	前置血 装中後	6.9 7.3 5.0 4.6	43.0 42.5 53.5 54.0	8.7 8.6 6.6 8.5	9.2 9.3 7.8 8.1	14.6 14.8 11.2 11.3	16.1 15.0 12.9 10.7	8.1 9.8 7.3 7.4	20 日	膿胸
49	11	♀	S4	1800	適合	660	26	前置血 装中後	6.6 7.2 5.0 4.6	45.0 42.3 55.7 53.6	8.5 9.3 6.0 7.8	9.1 10.8 7.7 8.0	13.5 13.8 11.2 12.3	16.0 15.2 13.8 11.5	7.9 8.6 5.6 6.8	5 時	体温下降
52	15	♂	S4	2000	適合	800	12	前置血 装中後	7.0 7.0 6.8 4.3	42.3 44.8 54.2 53.2	8.5 7.8 6.0 8.4	11.1 12.4 8.5 7.8	13.8 12.1 12.6 11.0	13.5 15.2 12.8 11.9	9.8 7.7 5.9 7.5	1 カ月	剖検
								24 時 4 日 1 週 2 週 3 週 4 週 1 カ月	4.7 5.6 5.8 5.8 6.0 6.2 6.6	44.6 46.7 38.8 36.5 34.1 40.3 42.2	12.5 20.9 23.4 7.7 5.6 8.0 8.8	11.7 11.7 15.6 18.0 10.6 9.8	12.8 13.9 16.2 16.3 15.9 13.8 14.4	13.9 5.5 8.6 9.2 12.6 13.4 10.2			

表 (20) 体外循環における血漿蛋白分層の変動

	Sp	Al	α_1	α_2	β	ϕ	γ
術前	7	43.5	9.0	9.9	14.2	14.5	8.9
装置血	7	44.0	8.0	10.5	14.0	14.7	8.8
術中	5	55.0	5.7	7.4	12.6	13.4	5.6
術後	4.6	54.5	8.3	7.6	11.7	11.4	6.5
24 時	4.8	42.8	13.6	11.4	12.3	13.7	6.5
4 日	5.2	41.5		21.6	15.7	14.3	6.9
1 週	5.3	38.5		23.5	16.7	13.3	8.0
2 週	5.5	34.8	5.7	18.5	17.2	14.0	9.8
3 週	5.7	32.3	4.8	20.9	14.2	14.4	13.4
4 週	6.0	38.6	7.4	10.5	14.5	15.5	13.5
5 週	6.5	40.4	8.8	9.8	13.5	14.0	13.5
3 カ月	6.3	38.8		19.2	12.5	14.5	15.0
5 カ月	6.5	41.5	11.0	8.7	13.5	14.8	10.5

(12例平均)

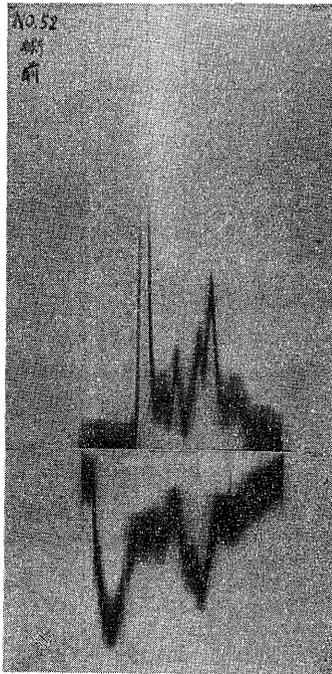
(へ) γ -Globulin

血漿 γ -Globulin の変化は非常に特異的で、体外循環の術前 8.9%より術中一旦 5.6%と著明に減して、その後 4 日、1 週と漸次術前値に恢復し、術後 3 乃至 5 週後に急激な上昇を辿り、術後 3 乃至 5 カ月後においてもなお、術前より高い値を示した。(表 (19) ~ (33) 参照)

小考按

この分劃は Tiseleus⁵⁴⁾ が電気泳動法を創設したとき、本法の方法と殆んど同時に、 γ -Globulin と抗体成分との関係に言及していることもあり、抗体との関連において最も注目を浴びた分劃の一つである。(Tiseleus⁵⁴⁾ Davisetal Kabat-Gutman³¹⁾). 事実本分劃の生理学的乃至臨床的意義は現在のところ抗体蛋白としての分劃の一語につきている。 γ -Globulin とは血漿を普通条件で泳動せしめたときに最も移動の遅い成分を

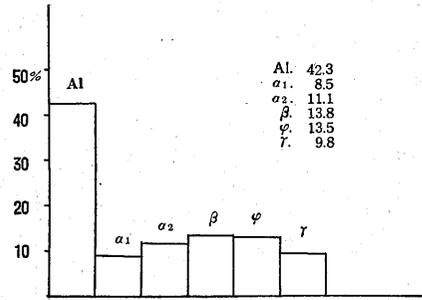
表 (21) 術前血漿蛋白分層電気泳動像



条件 M/20 磷酸緩衝液 (pH=7.8, 0.144)

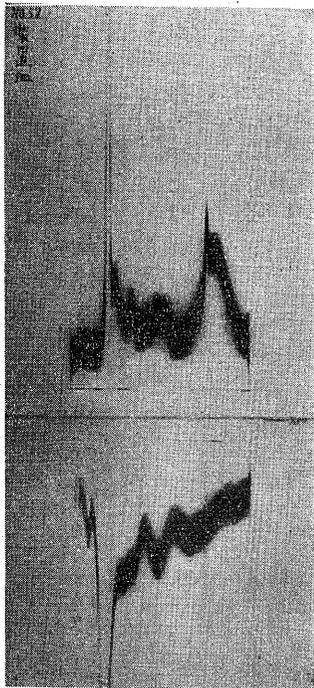
通電条件 100V. 7mA, 2st.

透析 (4°C, 16時間) 施行

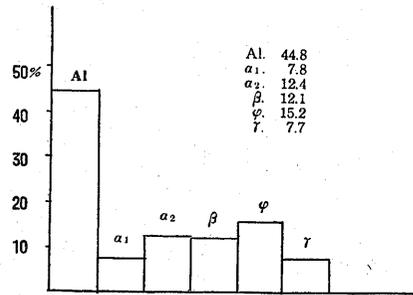


犬 No. 52, ♂, 15kg.

表 (22) 装置血漿蛋白分層電気泳動像

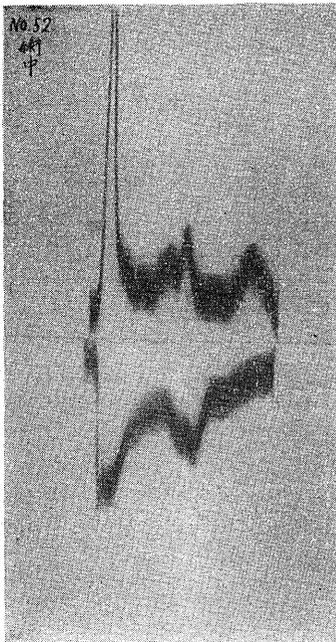


条件同じ

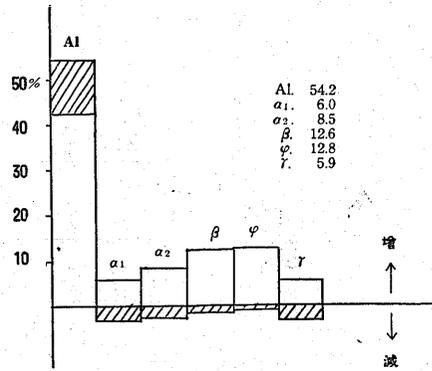


犬 No. 52, 装置血 採血犬数 4. 適合採血量 2000.

表 (23) 術中血漿蛋白分層電気泳動像

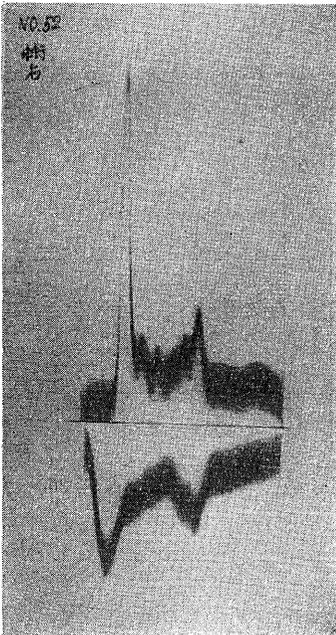


条件同じ

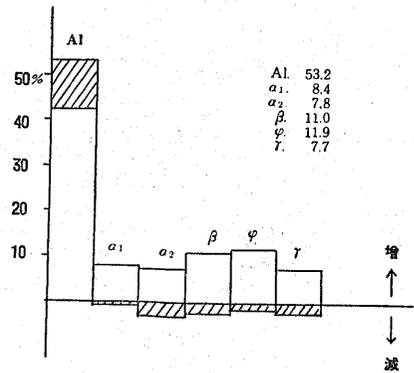


犬 No. 52, ♂, 15kg. 灌流量 800cc/min, 灌流時間12分 体外循環灌流中において AI 値の増加, α_1 , α_2 , β , ϕ , γ 値の減少を示す.

表 (24) 術後血漿蛋白分層電気泳動像

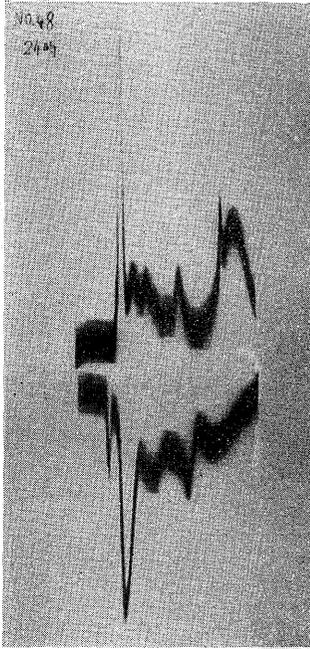


条件同じ

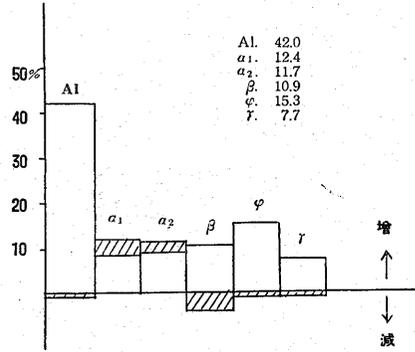


犬 No. 52, ♂, 15kg. 灌流量 800cc/min, 灌流時間12分 体外循環後 Protamine 点滴後 1 時間において AI 値の増加, α_1 , α_2 , β , ϕ , γ 値の減少を示す.

表 (25) 24時間後血漿蛋白分層電気泳動像

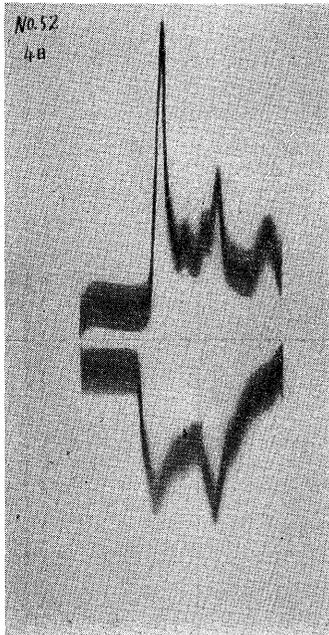


条件同じ

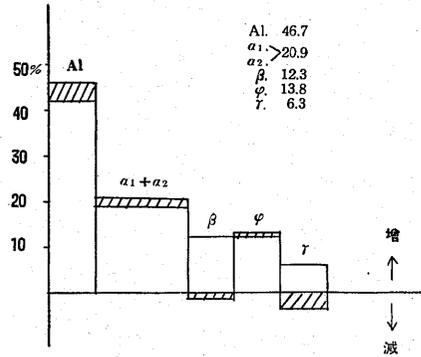


犬 No. 48, ♂, 13kg. 灌流量 800 cc/min, 灌流時間21分 体外循環 24 時間後 α_1, α_2 値は著明な増加を示している.

表 (26) 4日後血漿蛋白分層電気泳動像

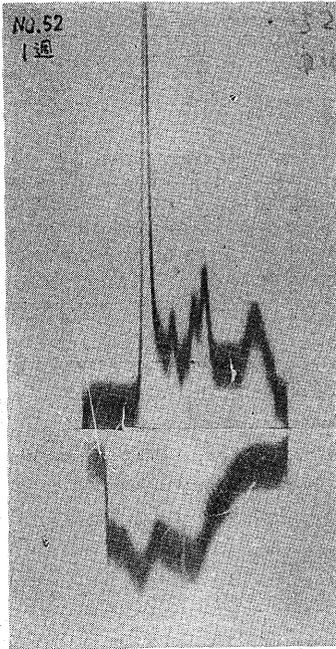


条件同じ

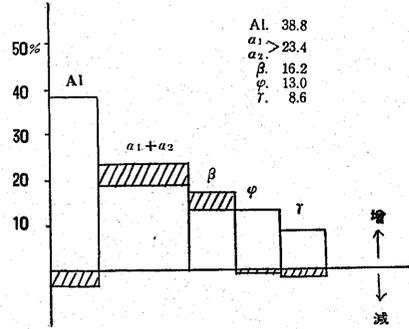


犬 No. 52, ♂, 15kg. 灌流量 800 cc/min, 灌流時間. 12分 4日後 α_1, α_2 値は α の 1 峰性となりかなり増加している.

表 (27) 1 週間後血漿蛋白分層電気泳動像

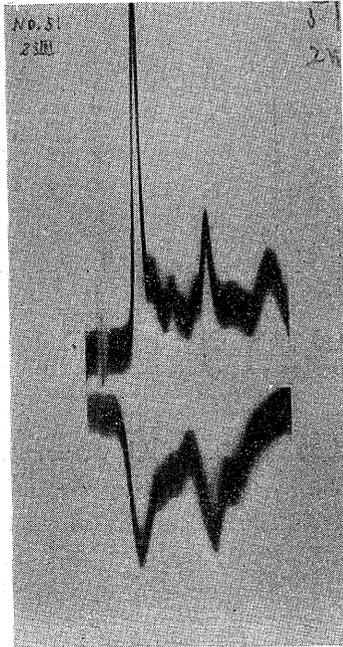


条件同じ

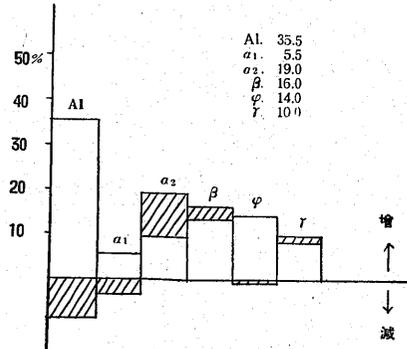


犬 No. 52, ♂, 15kg. 灌流量 800 cc/min, 灌流時間12分 1週後 A1 値は減少, α_1 , α_2 値は1峰性となりかなりの増加を示している。

表 (28) 2 週後血漿蛋白分層電気泳動像

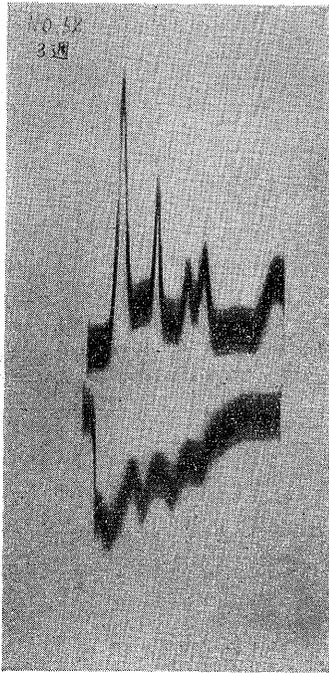


条件同じ

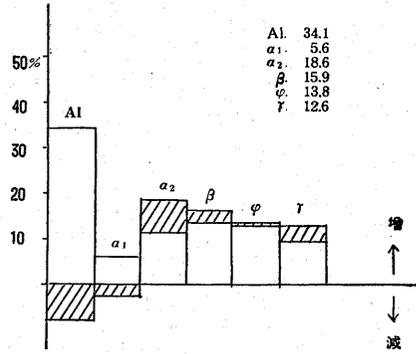


犬 No. 51, ♂, 16kg. 灌流量 960cc/min, 灌流時間17分 採血犬数 4, 採血量 2000cc, 不適合 2 週後 A1 値は著明な減少, α_2 の著明な増加, γ 値の軽度の増加を示している。

表 (29) 3 週後血漿蛋白分層電気泳動像

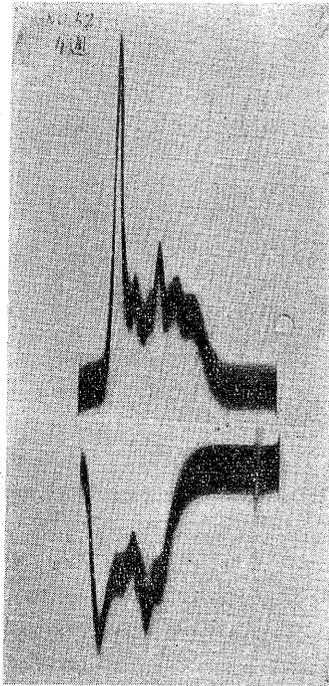


条件同じ

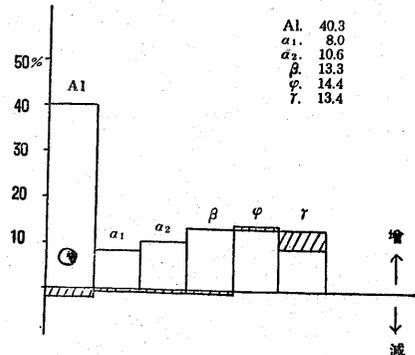


犬 No. 52, ♂, 15kg. 灌流量 800cc/min, 灌流時間12分 3 週後 AI 値は著明な減少, a_2 の著明な増加, β 値の増加, γ 値のかんりの増加を示している。

表 (30) 4 週後血漿蛋白分層電気泳動像

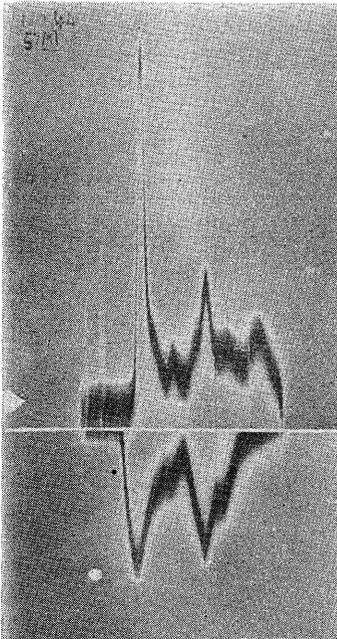


条件同じ

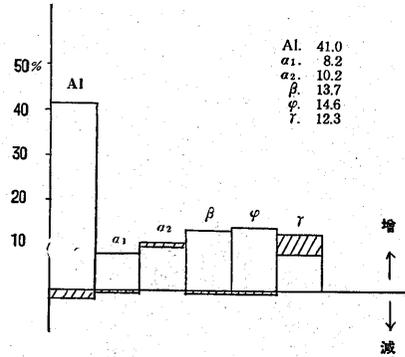


犬 No. 52, ♂, 15kg. 灌流量 800cc/min, 灌流時間12分 4 週後 AI 値は軽度の減少, a_1 , a_2 , β , ϕ 値は殆んど正常に復帰し, γ 値は著明な増加を示している。

表 (31) 5 週後血漿蛋白分層電気泳動像

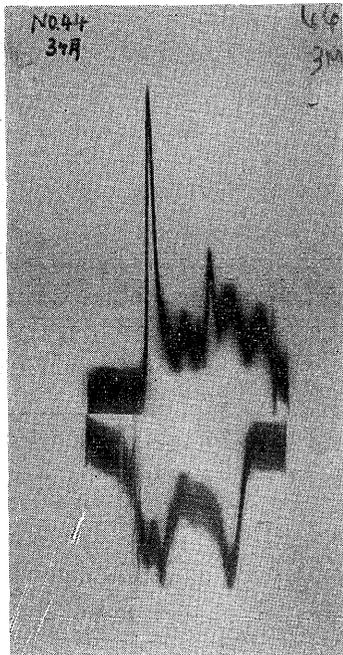


条件同じ

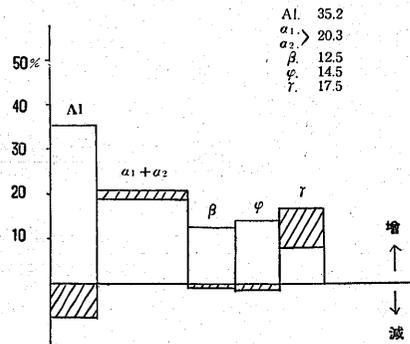


犬 No. 44, ♀, 18kg. 灌流量 1000cc/min, 灌流時間22分 採血犬数 4, 採血量 1800+生食 200 適合 5 週後 γ 値のみ増加しており他はすべて正常に復している。

表 (32) 3 カ月後血漿蛋白分層電気泳動像

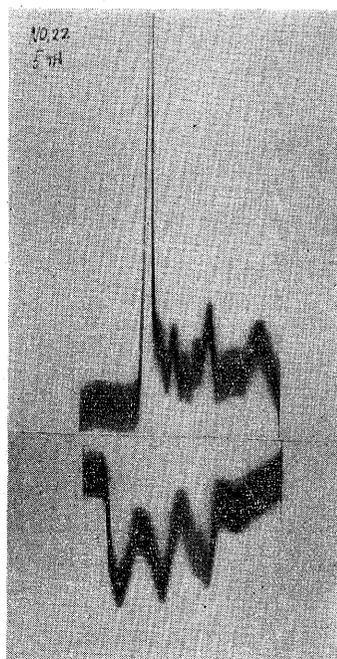


条件同じ

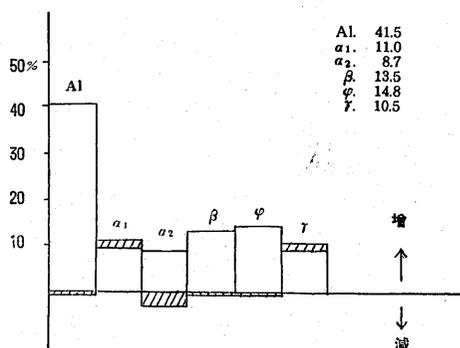


犬 No. 44, ♀, 18kg. 灌流量 1000cc/min, 灌流時間 22 分 3 カ月後 AI 値は減少, α_1 , α_2 は α の 1 峰性となり増加, γ 値は著明な増加を示している。(測定後臍胸で死亡)

表 (33) 5 カ月後血漿蛋白分屑電気泳動像



条件同じ



犬 No. 22, ♂, 12kg. 灌流量 230cc/min,
灌流時間10分 採血犬数 3, 採血量 1700cc.
不適合 5 カ月後においてはγ値のみ増加して
おり他は殆んど正常に復帰している。

Tiseleus がかく名づけたのであつて抗体蛋白を含むことが前記の通り、多くの研究者によつて指摘されたのであるが、抗体性を有さない蛋白質が本分劃中に存在するか否かは今のところ未だ解らない。γ-峰は Globulin 峰のように鋭くなく、なだらかな峰型を示し、電気泳動的に異つたいくつかの成分の集合であることが Cann Karkuood らによつて示された。また Juger²⁾は免疫学的方法を用いて γ-Globulin を分析し、本分劃が抗原性を異にするいくつかの成分の集合であることをみている。抗血清中に抗原を混じて特異沈降物を除去すると、γ 峰の低減をみることがある。このことは最も端的に γ 峰が抗体成分を含むことの証左となる。しかし免疫されれば γ 峰が増加すること、または免疫血清に抗原を加えて生じた特異沈降物を除去すれば γ 峰の低減をみることなどの現象が決して必発ではないということである。このことは γ 成分が抗体成分のみと考える証拠のないこと、並びに電気泳動法の精度の限界を考慮に入れば理解されるところであろう。実験動物を免疫した場合、抗体価の上昇が著しいにかかわらず γ 峰の増加を証明し得ない場合は往々にして遭遇するところである。ともあれ私達の行つてはる体外循環の実験においては嚴重なる血液

交叉試験が行われているとしても、常に多数の抗原を有する供血犬の混合血液が唯一の受血犬に注入されることは当然強い抗原抗体反応を惹起することが予測され、時には術後胸腔内に膿性滲出液が溜溜するため、組織崩壊に由来する崩壊産物が γ 位に現われる場合もあるが、術後これらの合併症が何らみられない場合も γ 峰の増加をみることは、人工心肺実験そのものが、抗原抗体反応とも考えられるのである。

4. 体外循環後における肝臓機能の変化

表 (34) には体外循環施行前後の肝機能検査成績を各症例について記録した。即ち体外循環前においては麻酔による肝機能に及ぼす影響は比較的輕微で各例とも血清高田氏反応陰性、血清黄疸指数は 3~6, B. S. P. 試験は 3~6%, 尿 Urobrinogen 反応は陰性である。

体外循環中は生存例については血清高田氏反応は陰性、血清 Meulengracht 値は 3~7, B. S. P. 試験は 7~15%, 尿 Urobrinogen 反応は陰性を示した。死亡例については術中著明な肝機能の障碍を示し、血清高田氏反応陰性、血清 Meulengracht 10~16, B. S. P. 試験は 12~25%, 尿 Urobrinogen 反応は陽性を呈した。ついで循環終了後より漸次機能障碍は高度とな

表 (34) 体外循環における肝臓機能の変化

犬番号	体重 kg	性	採血犬数と量及び適合血, 不適合血別	灌流量 cc/min	灌流時間 min	測定時	血清高田氏反応	血清 Meulengracht	B. S. P.	尿中 Urobilinogen	予後	備考
49	11	♀	S4 1800 適合	660	26	前中後	- + +	3 15 30	3 25 45	- + +	5時間	体温下降
50	18	♂	S4 2000 不適合	1000	14	前中後	- + +	4 18 34	3 25 50	- + +	4.5時間	体温下降
51	16	♂	S4 2000 不適合	960	17	前中後 24時 4日 1週 2週 3週 4週 5週	- + + + + - - - -	4 15 16 22 38 16 8 8 6 6	3 7 12 25 58 60 40 25 15 10	- + + + + - - - -	1.5カ月	逃亡
52	15	♂	S4 2000 適合	800	12	前中後 24時 4日 1週 2週 3週 4週	- + + + - - -	3 3 12 16 25 30 15 10 7	3 6 10 15 32 40 25 10 7	- + + + + + + - -	1カ月	剖検
53	21	♂	S3 1500+ ^D ₅₀₀ 適合	1320	18	前中後	- + +	4 10 30	3 12 60	- + +	1時間	空気栓塞
54	14	♂	S1 1700 適合	860	17	前中後	- + +	6 16 32	6 25 60	- + +	4時間	不均衡
55	14	♀	S4 1700 適合	900	23	前中後 24時 4日 1週 2週	- + + + +	4 7 12 18 24 20 15	5 15 25 45 60 35 15	- + + + + + -	2週	栄養失調
56	20	♂	S2 1300+ ^{生食} ₅₀₀ 適合	440	21	前中後 24時 4日 1週	- + + + +	3 6 19 30 20 20	5 12 45 65 50 40	- + + + + +	1週	栄養失調
57	19	♂	S2 1400 適合	440	20	前中後 24時 3日	- + + +	3 12 25 40 60	4 15 35 55 60	- + + + +	3日	?
58	10	♂	S4 1300 適合	200	30	前中後	- + +	6 8 10	4 10 15	- + +	4時間	脱血
59	20	♂	S4 1700 不適合	460	31' 30"	前中後 24時 3日	- + + +	3 8 16 24 30	3 8 15 25 30	- + + + +	3日	逃亡
60	28	♂	S4 1800 適合	560	42	前中後	- + +	4 16 38	3 10 45	- + +	12時間	遮断過長

り, 1週間後では血清高田氏反応は全例において陽性, 血清 Meulengracht は 20~38, B. S. P. 試験は

35~40% 尿 Urobilinogen 反応は陽性を示した. 循環後3週目に至り, 血清高田氏反応は陰性と変り, 血清

Meulengracht 値は 8~10, B. S. P. 試験は 10~25%, 尿 Urobrinogen 反応は陰性となつた。循環後 4~5 週に至つては、肝機能は好転し、殆んど術前に恢復を示している。

表 (35) には血清蛋白量と B. S. P. の 12 例の平均値を表示した。表 (36) には各種肝機能検査を、循環後期間に応じて 12 例の平均値を示した。

小 括

体外循環においては胸部侵襲に伴う一般術後の肝機能の低下にみられるがごとき、比較的軽度の肝機能の

障害ではなく、大量血液交換及び Heparin 加血循環による肝解毒作用に対する忍容度、などから考えても灌流後 1 週間は高度に障害を受けることは、納得の行くところである。また生存例に比し死亡例が灌流中既に高度に障害されていることは、重要な事実であろう。しかし比較的長期まで生存した群においては体外循環灌流後約 3 週を経て、術前に略々近い状態まで恢復することは可逆性のものと思われ、体外循環が肝臓障害の点からみて実用に供し得るものとしてよいのであろう。

表 (35) 血清蛋白と肝臓機能の変化

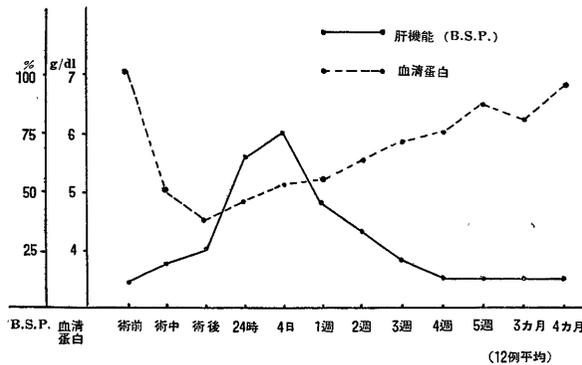


表 (36) 体外循環における肝臓機能の変動

機能検査 測定時	血清高 田反応	血清 Meulen- gracht	B. S. P.	尿 Urobili- nogen	肝 臓 障 碍 度
術 前	—	—	—	—	0
術 後	+	+	++	+	5
2 4 時	+	++	+++	+	7
4 日	+	++	+++	+	7
1 週	+	++	+++	+	7
2 週	+	+	++	+	5
3 週	—	+	++	—	3
4 週	—	—	—	—	0
5 週	—	—	—	—	0

(12例平均)

III. 総括並びに考按

犬を用いての人工心肺による完全体外循環の実験においては、極めて多くの因子が関与しているので、こ

れら一つ一つ解明してこそ、はじめて良好な結果を得ると考えられる。

私は最初に問題となる供血犬と実験犬との間の血液型について基礎実験を行つて、体外循環前の装置血の血液を適合するものにし、ついで体外循環による血液諸成分の変動、血液凝固時間、出血時間の推移、血漿蛋白分層の変動、さらに肝臓機能の変化などを長期に亘つて観察し、もろもろの生体反応を検索した。以下実験成績を総括しつつ、文献的既述を参考にして考察を加えてみたい。

従来我が国では犬の血液型については、殆んど研究がない。犬血液を同種血球凝集反応によつて分類せんとしたものに次のごとき報告がある。Wesczesky⁵⁸⁾は8例の犬を調査し、その中1例の血球が、2割の血清によつて凝集されたが、血球に凝集性ある犬の血清は他の犬の血球を全く凝集しなかつたことを報告している。Zwetkow⁶⁷⁾は85例の犬血液を検査した結果、O型はなくA型37例、B型19例、ABは23例であつて、他の6例は不確実であつたと報告し、Ponjircwsky及びZwetkow⁶⁷⁾は、同種血球凝集反応によりA、B、及びAB型のあることを確かめ、その他に独立した1型を認めている、V、Dungern及びHisszfeld⁵⁷⁾は同種血球免疫凝集素により、A及びBの2種類のReceptorを認め、A型の犬血液でBあるいはO型の犬を免疫すれば、A型に対する凝集素を産生し、AB型の犬血液でA、B及びO型の犬を免疫すれば、AあるいはBに対する凝集素を産生することを報告している。吉原⁶⁰⁾は犬血球を家鴨に免疫することにより、猫、山羊、緬羊、馬、牛、豚、家兎などの血球と似た性質を有する犬と、白鼠及び海狸血球と似た性質を有する犬とがあることを知り、前者は後者よりも多くの抗原を有していると述べている。井関²⁴⁾は犬血液に同種血球凝集反応の存在を認めることができるが、その反応は微弱であつて、同種血球凝集素によつて判然と各型を分類することは困難であると述べ、犬血球を家兎に免疫して抗D₁、D₂凝集素によりD₁ D₂なる2種の凝集原の存在を証明し、そして犬血球100例についてD₁、D₂ D₁ D₂型の頻度を調査し、D₁型3例(3%)、D₂型58例(58%)、D₁ D₂型39例(39%)、であつたと報告しているが、同種凝集素の有無あるいはまた、犬相互間の輸血の実際の影響などについては明らかにしていない。以上のごとく犬血液型に関する研究は比較的乏しかつたが1952年Young(Lawrence. E. Young)^{61) 62) 63) 64) 65)}等は多数の犬の間で同種輸血を行つて得られる犬抗A、抗B、抗C、抗D、抗Eの5種の同種凝集素に対する反応から、犬血球を10種

の血液型に分類している。それぞれの血液型及びその出現率は表(37)の通りである。

表(37) Youngによる犬血液型及び出現率

血液型	実数	百分率
ACE	52	37.6%
CE	23	16.7
ACDE	13	9.4
AC	10	7.3
C	10	7.3
ABCDE	8	5.8
CD	5	3.6
CDE	5	3.6
ABCE	4	2.9
AE	2	1.5
BCE	2	1.5
ABC	1	0.7
ABE	1	0.7
ACD	1	0.7
F(?)	1	0.7
計	138	100%

このうち一番重要なのはA因子で抗原性が強く、1回の不適合輸血によつても容易く抗体が作られ、再度の不適合輸血に際しては激しい副作用を表わす。犬血球でA因子を持つものが67%あるところから計算すると、無選択に輸血を行つた場合約23%の割合で抗A凝集素が作られる可能性がある訳である。A因子以外のものに不適合な輸血は実際上あまり考慮する必要がなく、抗D、抗Bなどの凝集素は正常抗体としても約15%程度に犬血清中に認められるが影響を及ぼすことは殆んどないとしている。

私は異型血と思われる犬相互間の交換輸血を12組に行い、異型輸血による副作用と考察される血圧下降、呼吸速迫、体温降下、利尿等の所見を認め、犬相互間における大量血液交換では犬血液型が重大なる死因となり得ることを知つたので、井関²⁴⁾等が検索した如く15匹の家兎を用いて異種免疫凝集素を産生し、A₁型(4%)、A₂型(36%) A₁ A₂型(28%)、O型(32%)に犬を分類し犬の使用を計画したが、同種凝集素の有無については明らかでなく、輸血に関与する抗原を対象とした血液型の分類ではないことが推察さ

れ、犬相互間の輸血に著明な影響を示さず、実験成績の向上には役立たず、依然として輸血反応と思われる様相を呈して、実験犬は死亡した。ここにおいて適合性を確実にするためには、犬の血液の交叉試験については未だその方法も確立されず、未解決の点も多々あった。そこで東京医科歯科大学古畑法医学教室の協力を得て、交叉試験の方法について検討を行った。

ところで赤血球を凝集する抗体は物理化学的には2個であると考えられている。いいかえれば、1個の凝集素は反応部を二つ持つており、一方の反応部で1個の赤血球と結びつき、もう一方の反応部で別の赤血球は互に引き寄せられる。同じような現象がつきつぎと起きて凝集塊を作るものと考えられている。ところがRh抗体の中には、生理的食塩水の中ではRh陽性赤血球と結合はするが、それを凝集できないものがあることが発見された。このように抗原に対し結合力だけがあり、凝集能力のない抗体を非定型抗体と呼ばれる。凝集を起させない理由は明らかでなくWiener⁵⁹⁾等はこの抗体が1個であるためと考え、Landsteiner等は2個でも結合力が弱いからと考えている。即ち以前より行われていた交叉試験は生理的食塩水に赤血球を浮遊させたものについて検査しているので非定型抗体は見逃すおそれがある。殊に犬の如く非常に複雑な因子型を持つ抗体を見出すには当然反応条件が適当な膠質溶液中や高蛋白質溶液中で反応を起させ、膠質粒子や蛋白分子が赤血球の表面に吸着され、抗体の結合に関与して、はじめて凝集反応を呈するようになる必要があることを認めて、種々の反応液を用いて交叉試験を行った。その結果20% Arabia Gumや10%牛血清Albuminよりも犬自身の血清を使用することが操作の簡明な点や、判定の確実な点から適当であることを知った。そこで体外循環の実験を行うに当つては、嚴重なる交叉試験を検査することによつて犬血液型のためによる死因を一応除外し得ることに成功した。

しかし一度大量の血液交換を受けた個体は高度の凝集性を獲得するという血清学的定説に徴して、体外循環を行った後の実験動物と、感作を何ら受けていない動物との間の交叉試験を行つてみると強い凝集率を呈し、術後抗体産生期間を経過してからの輸血は非常に危険であることを知った。Young⁶³⁾も証明しているごとく単に1回の輸血を受けた受血犬に輸血後9日以内に23%位の確率で抗A凝集素が作られる訳である。我々が大量の血液を多数の犬から採血して、これを1個の実験動物に短時間に注入するので、新しく成生さ

れた抗体がいかなるものであるかを知るために、体外循環後3週間を経過した犬血液を採血して、血清分離し、この血球を用いて他の何ら輸血による感作を受けていない雑種犬に同種免疫を施行して、抗血清Fを作製した。ついで体外循環終了後10日間を経過した犬血球に抗F血清を作用させたところ、12例の10例に218乃至516倍の稀釈度で凝集を示したのである。その後生存せる犬血球にも1W, 2W, 3Wと逐次抗F血清を作用させて、凝集率を検索したが、疫免抗体は漸次凝集力価の上昇を見せ一時的な抗体産生ではないことを確認したのである。その結果体外循環実験終了後比較的意義のある血液型Fがかなりの頻度で発現していることを知った。このような新しい血液型がいかなる意義を有するか判断に苦しんだが、私はYoungの研究室よりYoung⁶³⁾の所謂Anti-A Serumの空輸による直送を受けて、比較検討したところ、はからずも私の産生した抗F血清は非常に凝集力価の高い抗A血清であつたことが判明し、遂に私は体外循環後の実験動物には新しい血液型Aが発現していることを証明した。

茲において我々の行つている人工心肺装置による体外循環において、大量の血液を採集するために多数の供血犬から因子型の異つた血液を、機械的に急激に交換輸血されることがあて行われるのであるから、実験動物には予期しなかつたほどの重大な抗原抗体反応が起つていると考えられる。従つて供血犬の選択にあつては、給血犬と供血犬との間で、犬自身の血清による稀釈液を用いての交叉試験を嚴重に施行した。その結果犬血液型の不適合のみによると思われる死因と完全に我々の体外循環実験より除外し得たと考えている。さらに体外循環を行った後の、実験動物に感作を何ら受けていない動物から輸血を行う場合には、充分なる警戒を要する点も上述の点から容易に首肯できるのである。

次に私は人工心肺による体外循環後の動物について、直後から長期に亘つて血液中の白血球数、赤血球数、血小板数、血色素量、Hematocrit値を測定観察した結果、その影響による変動は術後2乃至3週までは著明であるが、概ね第4週を経過すれば正常にほぼ恢復することが判つた。正常犬の血液成分は犬の飼養状態によつても少なからず変化はあるが概ね一致した数値を示しており、Isomithal筋注麻酔による影響も比較的軽微である。私共の使用したDe-Bakey式人工心、廻転円板式人工肺を用いての体外循環後の血液

成分の変動は諸家の成績と概ね一致しており、灌流中から循環終了後に減少をみせるのは、装置による破壊と装置血液による稀釈も関与しているが、血液成分が装置の表面に附着して減少するものと考えられる。特に予後良好な実験群においては術後24時間にして既に白血球数、赤血球数、Ht 値、色素値は術前にはほぼ近い状態まで増加しており、生体循環系の神経性調節などの要因が複雑に関与した結果生じたものと推察できる。血小板数は特異的に減少しており、その回復には長時間を要する。このような機転については種々論議されているが、人工心肺装置の接触面積を小さく簡単なものと考案することが予後を良好にすることは勿論であり、装置血液が少量でしかも単独の供血源であることが望ましく、将来は血小板輸血を安全に実施してこの問題を解決すべきであろう。

実験例における死亡原因の第一に挙げられるものに胸腔内出血があるが、出血の原因は Heparin 投与による血液凝固時間、出血時間の変動が大きな因子と考えられる。人工心肺装置灌流に用いる Heparin 量は 2~5mg/kg を使用した。間中⁶⁹⁾は Heparin Protamine の結合比を 1:15 と滴定してをり、70% Protamine 及び新鮮輸血により術後胸腔内出血を 150cc 前後まで減少せしめたと述べている。しかし我々の Protamine 使用量は前述したごとく、Heparin の 2~3 倍であり、良好な結果を得ている。

Thompson は Protamine を比較的大量用いて、呼吸困難、著明な血圧降下、血液凝固性の減少を認め、心臓神経呼吸の一般中毒症状で説明している。我々の実験においてもかくのごとき副作用を数例に認めているが、5.0~7.5mg/kg の Protamine を 100~150cc の生理的食塩水、あるいは Dextran に溶かして、可及的緩徐に股静脈は点滴することにより、これらの副作用を除外することができる。

私が体外循環による血漿蛋白分屑の変動を観察した最も大きな目的は、臨床における血液型の問題を血清免疫学的にどこまで考慮すべきであるかということであつた。人工心肺装置による血液の急速なる大量の交換に伴う血清免疫学的研究は殆んど文献上にみあたらず、私が最初に施行するものであろう。その実験結果は前章に詳述したが特異的なことは抗体産生に関与しているといわれている γ -Globulin が術後長期まで術前より高い値を示していることであつた。正常犬血漿の電気泳動像は Deutsch¹³⁾ Lewis が分析しているが、相対的易動度を検べると Albumin, α_1 , α_2 , β , ϕ ,

γ -Globulin の 6 峰に分割を示している。体外循環犬について検索した結果、Albumin α_1 , α_2 -Globulin は相対的に変動し、Albumin は術中から術後にかけて一度上昇するが、2~3 週後は著明な減少を示し、4~5 週後で概ね正常値に回復する。次に α_1 , α_2 は一旦減少して 4 日乃至 2 週後に α_1 , α_2 が α の 1 峰性となるに及んで次第に上昇し、3 週後に最も著明な増加を示し、5 週後で回復する。 β -Globulin は α -Globulin に追隨して増減するが、その程度は僅かである。また ϕ には多少の増減があるが著しい変化はなかつた。このように体外循環後の血漿蛋白分屑の変化は甚だ規則的であつて、術後 2~3 週における Albumin, α -Globulin の減少は低蛋白血症を示すものであり、 α_1 , α_2 の著しい増加は所謂 Selye の生体の適応現象を意味するものであろう。術後から長期に亘る γ -Globulin の変動は複雑な因子を含む供血犬と受血犬との間に起つた抗原抗体反応を示していると考えたい。この血漿蛋白分屑の変動の点からみた体外循環の生体に及ぼす影響は抗体産生を残す他は 4~5 週で回復するものと考察される。

以上の動物実験の結果から考えても臨床においては血液型の問題は充分吟味する必要がある。Lillehei は交叉循環法の臨床応用にあたつては血液型について、Rh 型の諸因子、M. N. Kell, Celluno, Duff 等についても詳細に検索し、Rh 因子の中 C. C. E, Kell は将来の輸血反応発生に至大の関連があるとし、間接 Coombs 試験と交叉試験の必要性を述べている。

最後に私は人工心肺による体外循環が肝機能に及ぼす影響を観察した結果、比較的軽微であることを認めた。Stress による生体反応においては、肝臓が一番著明な変化を示すといわれているが、人工心肺を用いての体外循環の肝への与える障害は生死に直接の関係する程著しいものではないので、この面から考察すれば私共が使用している人工心肺装置は臨床に使用し得る段階に到達したと考えるべきであろう。

しかし実験例の死因としては実験動物の静脈系からの血液吸引不良、空気栓塞、胸腔内出血、血液型、実験の侵襲過大、細菌感染等多々あるが、各死亡例について具体的に究明することは必ずしも容易でない。個々の検査項目の変化は軽微で、生体を死に至らしめる程ではなくても、体外循環の場合、短時間内に多くの因子が重なつて現われるので結局大きな侵襲になるわけである。今後これの一つ一つを軽減して、できるだけ生理的状态に近い安全な体外循環を行い得る装置を

改良すると共に手術的手技を最大限工夫することが人

工心肺による体外循環完成への鍵であろう。

結 論

著者は成犬を用いて、人工心肺装置による完全体外循環下の心血流遮断の実験を行った。まず体外循環時に多数の個体の血液が混合されて灌流されるに当つて問題となるべき犬血液型についての基礎的検索を実施し、次いで体外循環下心血流遮断によつて起る血液諸成分の推移、血液凝固時間、出血時間、血漿蛋白分層の変動、及び肝機能の変化等について長期に亘つて観察した。それらの成績を要約すると次の如くである。

(1) 急速な大量の交換輸血を安全にし、血液型不適合による副作用を除去する目的で犬血液型の検索を行った。犬血球で家兎を免疫して得られた2種の異種免疫凝集素を基にして犬血液型を A₁, A₂, A₁ A₂, O の4型に分類した。一般犬における各型の発現率はそれぞれ4%, 36%, 28%, 32%である。しかし同種凝集素の有無についてはなお明らかでなく、上に掲げた血液型は輸血に関与する抗原を対象とした分類ではないようで、この型によつて異型輸血を行つても依然として生体に著しい影響のないことがあり、また型適合輸血を行つても著しい副作用の発原を避けられないことがある。

(2) 輸血の適合性を決定するため供血犬と輸血される動物相互の血液の交叉試験を行うことが異種免疫法による犬血液型の分類をも含めて最も確実で、しかも簡便な方法である。

犬血液型交叉試験の方法として血球稀釈度に犬自身の血清、20% Arabia Gum, 10%牛血清 Albumin 等を使用して吟味した結果、操作の簡潔な点、凝集度の高い点、血球変形の少ない点等から犬自身の血清を使用することが交叉試験の成績を最も確実にすることを明らかにした。

この厳重な交叉試験によれば一般犬の間には約15%の割合で異型輸血として副作用を現わす不適合のものがあることがわかつた。

(3) 交叉試験によつて不適合とされる犬相互間の交換輸血を施行した結果、血圧、呼吸、直腸温等は交換輸血施行後約1時間で最悪の状態に低下したが、その後漸次恢復し、不適合血交換輸血のみの侵襲で死亡する犬はなかつた。

(4) 人工心肺を用いての体外循環下に心血流を遮断実験を終了した後、3日間以上の実験動物の生存を標

準とすると、供血犬と実験犬との間に厳重な交叉試験を行つて血液型適合性を決めた実験群の成績は交叉試験を行わない実験群の成績に比べると明らかに良好である。

要するに交叉試験に基いて上述の約15%に及ぶ不適合のものを供血犬から除外することによつて体外循環における犬血液型のために起る死亡を避けることに成功したのである。

(5) 体外循環において多数の供血犬から種々な因子を持つ血液が実験動物に注入されることによる同種免疫の発現(同種凝集素)として、循環終了後10日はすでに新しい血液型Fが12例中10例まで発現していることを知つた。

これは Young の所謂A型に相当するものであることを確かめた。

(6) 人工心肺を用いての体外循環前後の血液中白血球数、赤血球数、血小板数、血色素量、Hematocrit 値の変動を長期に亘つて検べた結果これらの減少は術中から起り、術後2乃至3週までは著明である。術後4週間を経過すると略々正常に恢復する。

(7) 体外循環前後の血液凝固時間の変化をみると、術前 Heparin の注射により著明に延長し、循環完了後 Heparin の中和剤 Protamine の投与によつて凝固時間は短縮してくる。出血時間も Heparin 注射によつて延長するが循環完了後 Protamine の投与によつて略々体外循環施行前値に復する。

(8) 体外循環に伴う血漿蛋白分層の変動は定型的規則的である。血漿総蛋白量、Albumin, γ -Globulin は循環終了後2~3週には減少し、4週後には次第に増加する。 α_1 -, α_2 -Globulin は循環終了後1~3週までは増加し、4~5週で正常に復した。 ϕ - (Fibrinogen) は著明な変動を示すことはなかつた。特に γ -Globulin の変動は長期間増加した状態で存続することは注目すべきである。

(9) 体外循環に伴う肝機能障害を血清高田反応、血清 Meulengracht 値、B. S. P. 排泄試験、尿 Urobilinogen 反応等の変化によつて検した結果では循環終了後1週間はかなりの肝機能障害を認めるが、3週後には略々術前に近い状態に恢復する。総じて体外循環によつて起る肝機能障害は検査した範囲内においては案

外軽度であつたといえる。

稿を終るに当り御指導、御校閲を賜つたト部美代志教授に深甚

な謝意を表すると共にト部外科人工心肺班共同研究者御一同の緊密な御協力に深謝する。

文 献

- 1) **Bijörk, V. O.** : An artificial heart of cardio pulmonary machine performance in animals. *Lancet* No. 6526, 491-493, (1948).
- 2) **Bijörk, V. O.** : Brain perfusion in dogs with artificially oxygenated blood. *Acta Chir. Scand. Suppl.* **137**, 1-122, (1948).
- 3) **Bijelow, W. G., G. C. Callaghana, J. A. Hopps** : General hypothermia for experimental intracardiac surgery ; use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac stand still, and radio frequency rewarming in general hypothermia, *Ann. Surg.* **132**, 3, 531-539, (1950).
- 4) **Crafood, C.** : Some aspects of development of intrathoracic surgery. *Surg. etc.* **89**, 5, 629-637, (1949).
- 5) **Crafood, C.** : Discussion given at international symposium on cardio vascular in Detroit. Michigan, March. (1955).
- 6) **Clowes, G. H. A. Jr.** : Experimental procedures for entry into the left heart to expose the mitral valve. *Ann. Surg.* **134**, 6, 957-968, (1951).
- 7) **Cohn, E. J., L. E. Strong, W. L. Hughes, Jr. D. J. Mulford, J. N. Asworth, M. Mellin, and H. L. Taylor** : Preparation and properties of serum and plasma proteins. 1. A system for the separation into fractions of the proteins and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J. am. chem. Soc.* **68**, 3, 459-475, (1946).
- 8) **Chow, B. F., and W. F. Goebel** : The purification of the antibodies in type 1 antipneumococcus serum, and the chemical nature of the typespecific precipitin reaction. *J. Exper. Med.* **62**, 179-202, (1935).
- 9) **Dennis, C. K. E. Korkson, R. M. Nelson, J. V. Thomas, W. P. Edera, R. L. Varco** : Pump-Oxygenator techniques, an efficient oxygenator, to supplant the heart and lungs for brief periods. I. Evaluation of oxygenator techniques, an efficient oxygenator. *Surg.* **29**, 678-696, (1951).
- 10) **Dennis, C. K. E. Korkson, R. M. Nelson, J. V. Thomas, W. P. Edera, R. L. Varco** : Development of pump-oxygenator to replace the heart and lungs, an apparatus applicable to human patients, application to one case, *Ann. Surg.* **134**, 4, 709-742, (1951).
- 11) **Dennis, C. K. E. Korkson, R. M. Nelson, J. V. Thomas, W. P. Edera, R. L. Varco** : Pume-oxygenator to supplant the heart and lungs for brief periods. II. A method applicable to dogs. *Surg.* **29**, 697-713, (1951).
- 12) **Dogliothi** : Clinical use of the artificial circulation with a note an intra-arterial transfusion. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **90**, 131-, (1952).
- 13) **Deutsch, H. F., and W. H. Mc Schan** : Biophysical studies of blood plasma proteins XII. Electrophoretic studies of the blood serum protein of some lower animals. *J. Biol. Chem.* **180**, 1, 219-234, (1949).
- 14) 福慶逸郎・彌政洋太郎・阿久津哲造・七野滋彦・伊沢達吉・木村桂一・木俣和三郎・榊原欣作・浜野晋一・鬼頭司郎・竹内新治 : 人工心肺に関する研究, (第2報). *胸部外科*, **7**, 2, 129-143, (昭29).
- 15) 福慶逸郎・彌政洋太郎・阿久津哲造・七野滋彦・伊沢達吉・木村桂一・木俣和三郎・榊原欣作・浜野晋一・鬼頭司郎・竹内新治 : 人工心肺に関する研究, (第3報). *日本外科学会雑誌*, **55**, 上572-573, (1954).
- 16) **Franklin, A. L., L. R. Stokstad, H. Thomas, J. Jukes, A. C. Pierce, and Jr. PAGE** : The multiple nature of the animal protein factor. *J. Biol. Chem.* **180**, 2, 647-654, (1949).
- 17) **Gibobn, J. H. Jr.** : Artificial maintenace of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch. Surg.* **34**, 6, 1105-1131, (1937).
- 18) **Gibbon, J. H. Jr.** : The maintenance of

- life during experimental occlusion of pulmonary artery followed by survival. *Surg. etc.* **69**, 5, 602-614 (1939). **19) Gibbon, J. H. Jr.** : Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery, in : *Recent advance in cardiovascular Physiology and Surgery.* 107-113, (1953). **20) Gibbon, J. H. Jr.** : An efficient oxygenator for blood. *J. Labor. a. clin. Med.* **26**, 1803-1809, (1941). **21) 平井秀松** : 生化学, **25**, 165-170, (1953). **22) 井上雄・飯塚積・石山季彦・関川大司・間中享・小泉乙也・丸山純一・正津晃** : 人工心肺の装置と実験. 胸部外科, **7**, 2, 123-128, (昭29). **23) 井上雄・飯塚積・石山季彦・関川大司・間中享・小泉乙也・丸山純一・正津晃** : 人工心肺装置作製に関する実験的研究. 外科, **15**, 8, 544-558, **24) 井関尚榮** : 免疫凝集素によつて証明される犬の血液型. 東京医事新誌, 第 3192 号, 別再, (昭15. 7. 6). **25) Jangbloed, J.** : The mechanical haert-lung system. *Surg. etc.* **89**, 6, 684-691, (1949). **26) Jager, EL. Smith, M. Nickerson, and D. M. Brown** : Immunological and electrophoretic studies on human r-globulins. *J. Biol. Chem.* **176**, 3, 1177-1187, (1949). **27) 木本誠二・林周一・穴沢雄作・稲田豊雄・水野明・渡辺裕・坂内五郎・岩間潤太郎・鹿田一夫・二宮景明・庄司佑・吉岡隆** : 人工心肺の研究, (第1報). 胸部外科, **9**, 3, 241-251, (1956). **28) 木本誠二・林周一・穴沢雄作・水野明・坂内五郎・岩間潤太郎・鹿田和夫・二之宮景明・庄司祐・吉岡隆・大谷五良** : 人工心肺の研究, (第2報). 胸部外科, **9**, 6, 569-580, (1956). **29) 木本誠二・三枝正裕・水野明・上井巖・渡辺裕・坂内五郎・浦上正躬・岩間潤太郎・鹿田和夫・二之宮景明・庄司祐・吉岡隆・福田宏・中村和雄・野田榮次郎・吉竹毅・気賀沢哲三・野里春夫・瀝美和彦・大谷五良** : 人工心肺の研究, (第3報). 胸部外科, **10**, 1, 1-9, (1957). **30) Kirklin, J. W., J. W. Du Shane** : Intracardiac surgery with the aid of a mechanical-oxygenator system. (Gibbon Type) : Report of eight cases. *Proc. Staff Meet. Mayo. Clin.* **30**, 10, 201-206, (1955). **31) Kabat, E. A., and M. Heidelberger** : Immunochemistry of proteins. *J. Imm.* **47**, 6, 513-577, (1943). **32) Koslowski, F. Hartmann, und W. Voges** : Veränderungen des bluteiweiss-spektrums nach schweren Muskeltraumen. (Crush-Syndrom) Elektrophoretische Untersuchungen im Tiereexperiment. *Klin. Wschr.* **28**, 757-758, (1950). **33) Koplowski, H., Hibary, Richmond, Gilbert, and Dan, H.** : Electrophoretic study of antiviral sera. *J. Exp. Med.* **85**, 5, 515-530, (1947). **34) Lillehei, C. W., M. Cohen, H. E. Warden, N. R. Ziegler and R. L. Varco** : The results of direct vision closure of ventricular septal defect in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surg. etc.* **101**, 4, 446-466, (1955). **35) Lillehei, C. W., M. Cohen, H. E. Warden, R. C. Read, J. B. Anst, R. A. Dewall and R. L. Varco** : Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defect. Report of first ten cases. *Ann. Surg.* **142**, 3, 418-455, (1955). **36) Mustard, W. T., A. L. Chute** : Experimental intracardiac surgery with extracorporeal circulation. *Surg.* **30**, 684-688, (1951). **37) Mustard, W. T., A. L. Chute, J. A. Keith, A. Sirah, R. D. Rowe, and P. Vlody** : A surgical approach to transposition of the great vessels with extracorporeal circuit. *Surg.* **36**, 39-51, (1954). **38) 森田久男他** : 血小板の分離術式. 最新医学, **11**, 155-160, (昭31). **39) Melrose, D. G., J. W. Bassett, P. Beaconsfield, L. G. Grafer** : Experimental physiology of a heart-lung machine in parallel with normal circulation. *Brit. Med. J.* **62**-66, (1953). **40) 曲直部寿夫・藤本淳・星田嘉朗・佐藤安正・森永堯・国枝亮・久武昌一・安藤一** : 人工心肺による直視下心臓内手術. 臨床外科, **11**, 7, 443-449, (1956). **41) 七野滋彦** : 人工心肺に関する研究, 特に死因の検討並びにその対策について. 日本胸部外科学会雑誌, **4**, 1, 76-92,

- (1955). 42) 織畑秀夫・長谷健一・皆川健次・菅間直・高橋敬亮・富田勝巳：人工心肺の研究。臨床外科，11，11，727—793 (1956).
- 43) Ponjirowskyi, N., und W. Zwjetckow : Die Blutgruppenbestimmung beim Hunde mit Hilfe der Isoagglucinationsreaktion. Zweiter Kongress der Wiss. u. Prakt. Veterin. Arbeiter der USSR in Charkow, S. 202, 1907 : Ref. : Zbl. Bacter., 1 Ref. Bd. 91, S. 109, (1928).
- 44) Sewell, W. H., and W. W. L. Glenn : Experimental cardiac surgery. I Observation of the action of a pump. designed to shunt the venous blood post right heart directly into the pulmonary artery. Surg. 28, 474—494, (1950).
- 45) Sirak, H. D., E. H. Ellison, and R. M. Zollinger : Cardiomyotomy into an empty left ventricle. Surg. 28, 225—234, (1950).
- 46) Stokes, T. L., and J. H. Gibbon, Jr. : Experimental maintenance of life by a mechanical heart and lung during occlusion of the venae cavae followed by survival. Surg. etc. 91, 2, 138—156, (1950). 47) Shumaway, N. E., M. L. Gliedman, D. W. Hanson, C. E. Turbak : A successful method for artificial maintenance of cardio pulmonary function. Cir. 12, 775, (1955).
- 48) 榊原仔・織畑秀夫・太田八重子・中山耕作・木村順二・勝原幾規子・坪井重雄・市井厚吉・皆川健次・新井達・菅間直・千葉智也・高橋敬亮・侍山昭二・富田勝巳・今井三喜：心臓直視手術，後天性心臓弁膜症の直視手術に成功するまで。臨床外科，11，5，325—335，(1956)。49) Schedelowski, Ph. D. and J. Scudder : A comparison of erythrocyte sedimentation rates and electrophoretic patterns of normal and pathological human blood. J. Exp. Med. 75, 1, 119—126, (1942). 50) Stenhagn, E. I. Nar. : Electrophoretic properties of fibrinogen. Biochem. J. 32, 4, 714—718, (1938).
- 51) 戸田博・福慶逸郎・彌政洋太郎・高木邦雄・阿久津哲造・北秀之・高橋一郎・木俣和三郎：人工心肺の研究。胸部外科，5，5，357—370，(昭27)。52) 戸田博他：人工心肺について。総合医学，9，10，105—121，(昭27)。
- 53) 戸田博：血管外科。臨床外科，7，5，209—223，(1952)。54) Tiseleus, A., and Kabat, Elvin A. : An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations. J. Exp. Med. 69, 1, 119—131, (1939).
- 55) 卜部美代志・林周一・飯田文良・田上尚弘・石井正文・穴沢雄作・川俣健二・甲田安二郎・服部孝雄・稲田曙雄・上井巖・水野明：人工心肺に関する研究。日本外科学会雑誌，55，上，575—576，(昭29)。56) 卜部美代志・林周一：人工心肺に関する研究，特に交叉循環の応用に就て。日本外科学会雑誌，56，5，788—789，(昭30)。57) V. Dungern, E. Von, und L. Hisszfeld : Ueber Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen. 1. 2. f. Immun. forschg. Orig. Bd. 4, S. 531—546, (1910)。58) Wesczeszky, O : Untersuchungen über die gruppen weise Hämoagglutination beim Menschen. Biochem. Z. Bd. 107, Ht. 4—6, S. 158—171, (1920)。59) Wiener, A. S., and H. R. Pcters : Hemolytic reactions following transfusions of blood of the homologous group, with three cases in which the same agglutinin was responsible. Ann. Int. Med. 13, 2306—2322, (1940)。60) 渡辺：人工心肺に関する研究，体外循環の生体特に血液諸性状に及ぼす影響について。日本外科学会雑誌，57，8，1329—1347，(1956)。
- 61) Young, L. E., W. A. O'Brien, S. N. Swisher, G. Miller, C. L. Yuile : Blood groups in dogs.—Their significance to the vaterina. Amer. J. Vet. Res. 13, 207—213, (1952)。62) Young, L. E., and R. M. Christian : Hemolytic reactions produced in dogs by transfusion of incompatible dog blood and plasma. I Serologic and hematologic aspects. Blood 4, 1218—1231, (1949)。
- 63) Young, C. L., Van Zandt, T. F., Ervin, D. M., and Young, L. E. : Hemolytic reactions produced in dogs by transfusion of incompatible dog blood and plasma, II Renal aspects following whole blood transfusion. Blood 4, 1232—1239, (1949)。64) Young L. E., R. M. Christian, D. M. Ervin, D.

Wendell, W. A. O'Brien, S. N. Swischer, and C. L. Yuile : Haemolytic disease in newborn dogs. *Blood*, **6**, 291-313, (1951).

65) Christian, R. M., W. B. Stewart, C. L. Yuile, D. M. Ervin, and Young, L. E. : Limitation of hemolysis in experimental transfusion reaction related to depletion of complement and isoantibody in the recipient. *Blood*, **6**, 142-, (1951).

66) 吉原真 : 家鴨免疫によりて知らる, 犬血球の種類に就て. 千葉医学会雑誌, **13**, 8, 2097-2120, (昭18, 7)

67) Zwetkow, B. : Die Blutgruppen des Hundes. *Ukrain. Zbl. Blutgruppenforschung* **1**, 1, 46-65, (1927).

68) Zeldis, L. J., and E. L. Alling : Plasma protein metabol-

ism-electrophoretic studies. Restoration of circulating proteins following acute depletion by plasmapheresis. *J. Exp. Med.* **81**, 5, 515-537, (1945).

69) 間中淳 : プロタミンのヘパリン中和に関する実験的研究. 日本胸部外科学会雑誌, **4**, 5, 395-402, (昭31, 3)

70) Gollan, F., Hamilton, E-C, and Meneely, G. R. : Consecutive survival of open-chest, hypothermic dogs after prolonged by-pass of heart and lungs by mean of a pump-oxygenator. *Surgery*, **35** : 88-97, (1954).

71) Shelley, W. B., Hodgkins, M. P., and Visscher, M. B. : Studies on the toxicity of protamine. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **50**, 300-304, (1942).