

拍動流体外循環に関する研究

—弁機構を有さない拍動付加装置による拍動流灌流の意義—

佐々木 孝

札幌医科大学外科学第2講座 (主任 小松作蔵 教授)

Studies of Pulsatile Extracorporeal Circulation

—The Significance of Pulsatile Perfusion using a Pulse Supplement Device without a Valve Mechanism—

Takashi SASAKI

Department of Surgery (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. S. Komatsu)

The advantages of pulsatile extracorporeal circulation (ECC) in cardiopulmonary bypass have been confirmed by many investigators, but there has never been a general opinion. Some investigators persist in the belief that the created pulse contour should closely resemble normal physiologic patterns in terms of improved organ function during ECC. However, the pulse created by pulse supplement devices, such as the pulsatile bypass pump (PBP), is different from physiologic patterns with regard to pulse contour. It has a slower upstroke than physiologic patterns owing to the lack of valve mechanisms. Thus it rather resembles a sine curve. I studied whether this pulsatile flow offered any advantages for organ tissue perfusion and metabolism during ECC experimentally and clinically as compared with steady flow perfusion.

In the experiment, the tissue blood flow of the fibrillating heart, cerebral cortex, renal cortex, liver and gastric submucosal layer were measured by the hydrogen clearance method, and the metabolism of the fibrillating myocardium, brain and G-I tract were analysed.

With regard to the fibrillating heart, pulsatile perfusion preserved regional myocardial blood flow well by maintaining subendocardial blood flow. Cerebral, renal and gastric tissue blood flow were greater in the pulsatile flow group and the metabolisms of the myocardium, brain and G-I tract were more aerobic in this group.

In clinical cases, myocardial metabolism was also aerobic in the pulsatile group, and serum MB-CK, which indicates myocardial damage specifically, increased minimally under pulsatile perfusion. Plasma renin activity and angiotensin II levels were lower in this group.

It was confirmed that pulsatile perfusion with this pulse supplement device can provide better tissue perfusion and physiologically maintain the body organs during ECC.

(Received March 8, 1984 and accepted March 26, 1984)

Key words: Pulsatile extracorporeal circulation, Pulse supplement device, Pulse contour, Organ tissue perfusion, Organ metabolism during perfusion

1 緒 言

生体における血液灌流が拍動流であることから、開心術時補助手段として用いられる人工心肺による体外

循環においても拍動流灌流が望ましいという考え方は古くから提起されている。しかし、1955年 Wesolowski *et al.*¹⁾により定常流灌流でも体外循環を安全に行い得ることが実験的に証明されて以来、ローラーポンプに

よる定常流体外循環が主流を占めてきた。これに対し、全身あるいは摘出臓器の灌流において定常流と拍動流とを比較し拍動流灌流の有用性を説く研究者も多い。

従来行われてきた拍動流体外循環は弁機構を有する種々の拍動流ポンプによるものであり、これらは生体の生理的循環における脈圧波形とほぼ同一な phasic pattern が得られるが、その操作が複雑なため広く普及するまでには至らなかった。近年、従来のローラーポンプによる定常流灌流に容易に拍動を与えることが可能な拍動付加装置が開発され臨床に應用されている。しかし、この装置により得られる拍動流は弁機構を有していないため、生理的な拍動流とは異なった脈圧波形を呈し、立ち上がりの緩やかな sine curve に近い phasic pattern となる。このような非生理的拍動流灌流が生体に与える影響を詳細に検討した報告は少ない。著者は動物実験および臨床面から従来の定常流灌流と比較検討し、その臨床応用における意義を検討した。

2 実験的研究

2.1 対象と方法

雑種成犬 40 頭(体重 12~18 kg)を使用し、定常流および拍動流体外循環時の主要臓器の組織血流量の測定および代謝面からの検討を行った。すなわち、20 頭において心臓の心内膜下筋層および心外膜下筋層の血流量測定と心筋代謝を、20 頭において脳、腎、肝、胃の組織血流量の測定および脳、消化管の代謝をそれぞれ半数ずつ 2 群に分け、定常流および拍動流灌流とを比較検討した。

組織血流量の測定には水素クリアランス式組織血流量計(ユニークメディカル社製)を使用した。本法は拡散性が高く不活性で体内で消費されることのない水素ガスを吸入させ、組織血流により洗い流される状態をクリアランス曲線として記録し、血流量を求める方法である。

サイアミラールナトリウム 15 mg/kg を静注後、気管内挿管し、ハーバードレスピレーターに接続し空気による調節呼吸とした。

体外循環には Sarns 社製ローラーポンプおよび札幌医大式気泡型人工肺(SUBO)²⁾と乳児用血液回路を使用し、拍動流の作成には AVCO PBP Model 20 を使用した。同種新鮮血液 800 ml、低分子デキストラン 300 ml、生理食塩液 100 ml をもって充填し、血液希釈率は 16~18% とした。

胸骨正中切開を行い心膜切開後、右心房より上、下大静脈に脱血用カニューレ(20~22 Fr)を、上行大動

脈に可及的太い送血カニューレ(14~18 Fr)を挿入し体外循環を開始した。奇静脈を結紮し、大静脈に回したタニケットを絞め完全体外循環とした。体外循環灌流圧は両群とも平均血圧を 80 mmHg 前後に維持するようにし、拍動流群では脈圧を 30 mmHg 以上維持するようにしたが、このために薬剤を使用することはなかった。また、動脈血炭酸ガス分圧の低下は特に脳血流量に大きく影響するため、吹送酸素流量や oxygenating chamber の容量を調節し 25 mmHg 以上に保つよう留意した。

体外循環開始前、完全体外循環後 5 分、30 分、60 分、90 分、120 分にそれぞれ 500 ml/分の水素を 1 分間吹送しクリアランス曲線を記録させ Kety の理論式³⁾

$$K = \frac{69.3}{T \frac{1}{2}} \text{ (ml/min/100 g) (} T \frac{1}{2} \text{ : 半減時間 (min), 69.3 : 定数) によって組織血流量を算出した。}$$

また、心、脳、消化管の代謝を検索するため動脈血、冠静脈血、頸静脈血、門脈血を体外循環開始前、体外循環 60 分、120 分に採取し、乳酸、ビルビン酸濃度を測定した。測定は酵素法(ペーリンガー・マンハイム社製キットを使用)にて行った。乳酸摂取率(lactate extraction ratio)の減少や、excess lactate の増加は不十分な臓器組織灌流により、代謝が嫌気的条件下に行われていることを示すものと考え、乳酸摂取率および excess lactate⁴⁾ を以下の式より算出した。

$$\text{lactate extraction (\%)} = \frac{L_A - L_V}{L_A} \times 100$$

L_A : 動脈血乳酸濃度 (mmol/L),

L_V : 静脈血乳酸濃度

excess lactate (Δ XL in mmol/L)

$$= (L_V - L_A) - (P_V - P_A)(L_A/P_A)$$

P_A, P_V : 動脈血、静脈血ビルビン酸濃度 (mmol/L)

これら組織血流量および代謝面からの検索とは別に、雑種成犬を用い弁機構を有さない拍動付加装置(AVCO PBP)による脈圧波形を、上行大動脈、腹部大動脈、大腿動脈で同時に観察記録し、生体の生理的循環における脈圧波形と比較した。測定には TOYO MFU -0.5-290-0-3 のトランスジューサーを使用し、フクダ電子社製ポリグラフおよび Siemens 社製 Mingograph にて記録した。

2.1.1 心筋組織血流量および心筋代謝の検索

心筋への体外循環の影響をより明確にするために、酸素需要が増加し代謝的にも嫌気性代謝に傾く常温温室細動下において検索した。心膜切開後、冠動脈左前下行枝後方、回旋枝前方の左心室自由壁に水素クリアラ

ンス測定用の白金電極を心内膜下筋層および心外膜下筋層に刺入、留置した。体外循環前の拍動下に組織血流量を測定し、これを対照前値 100% とし以後を変化率で示した。心筋代謝検索のため右心房より冠静脈洞へ 8 Fr の Foley バルーンカテーテルを挿入し留置した。

体外循環開始後、直ちに電氣的に心室細動を誘発し実験終了まで通電した⁵⁾。

2.1.2 脳組織血流量および脳代謝の検索

頭頂部頭蓋骨に直径 4 mm の小孔を開け、骨面に垂直に白金電極を 30 mm 刺入した。大脳溝のため大脳皮質内に完全に刺入されない場合には、水素クリアランス曲線が描かれず部位を変え再度刺入した。ついで頸静脈を露出し、16 ゲージの静脈留置カテーテルを挿入したが、中樞側、末梢側とも結紮せず血流の防げとならないよう留意した。

2.1.3 腎、肝、胃組織血流量および消化管代謝の検索

腹部正中切開にて開腹し、腎では皮質の血流量測定を目的とし電極を 5 mm、肝では 20 mm 刺入した。胃組織血流量は大彎側に小切開を加え小彎側粘膜下層に電極を刺入し、測定した。また、門脈に 16 ゲージの静脈留置カテーテルを挿入し、頸静脈と同様、血流の防

げとならないよう留意した。門脈血の乳酸、ビルビン酸濃度より得られる情報は消化管のほか、脾、膵の代謝状態も反映するが多くの消化管からの灌流血流であり、おおよその消化管代謝の指標となるものと考えた。

なお、標準値の検定には Student's t test を用い $P < 0.05$ を有意とした。

3 実験結果

体外循環灌流圧は拍動流群では最高血圧 114.0 ± 12.6 mmHg (mean \pm S. D.)、最低血圧 70.8 ± 15.4 mmHg、定常流群では平均血圧 88.6 ± 11.2 mmHg であった。灌流量は拍動流群で 98.8 ± 6.2 ml/kg/min、定常流群で 96.2 ± 8.1 ml/kg/min と両群間に差はなかった。

3.1 心筋組織血流量および心筋代謝

対照前値の血流量は拍動流群で心内膜下筋層 118.6 ± 10.6 ml/min/100 g (mean \pm S. E.)、心外膜下筋層 103.4 ± 5.7 、定常流群で前者が 116.1 ± 9.5 、後者が 100.9 ± 9.5 であり、心内膜下、心外膜下筋層血流比 (以下 Q end/Q epi ratio) は拍動流群が 1.14 ± 0.07 、定常流群が 1.18 ± 0.09 といずれも両群間に有意差を認めなかった。

両群とも心室細動誘発直後より心内膜側、心外膜側ともに血流量が減少した (Fig. 1)。定常流群では心内膜側の血流減少が著明で心室細動 120 分では対照前値の $58.0 \pm 5.0\%$ となっている。これに対し拍動流群では心内膜側の血流減少は軽度であり、心室細動 120 分では対照前値の $74.6 \pm 3.6\%$ と両群間に有意の差が認められた (Fig. 2)。心外膜側の血流量に関しては両群間に有意差は認められなかった。Q end/Q epi ratio も拍

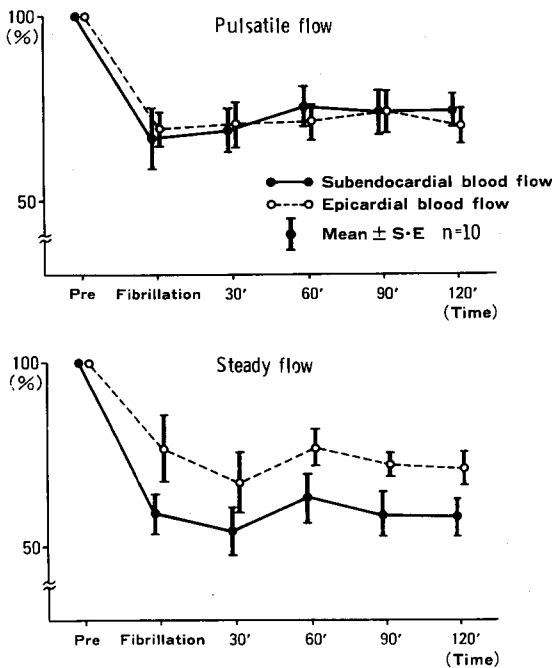


Fig. 1 Changes in myocardial blood flow during ECC with pulsatile and steady flow perfusion.

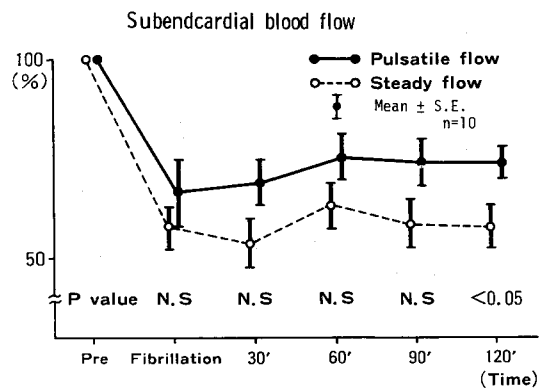


Fig. 2 Comparison of pulsatile and steady flow perfusion with change in subendocardial blood flow.

動流群の方が高値を維持し、体外循環開始前とほぼ同様の血流分布状態を示しているが、定常流群においては対照前値より有意に減少し血流分布の異常を示した (Fig. 3).

代謝面からの検索では、体外循環前の乳酸摂取率は拍動流群で $6.8 \pm 4.3\%$ (mean \pm S. E.), 定常流群で $9.2 \pm 3.2\%$ であり両群間に有意差はなかった. 心室細動 60 分で拍動流群が軽度上昇するのに対し定常流群では著明に減少し、両群間に有意差には至らないが $P < 0.1$ の差を認め、心室細動 120 分では定常流群で、その平均値が -0.01% と負の摂取率を示した. excess lactate は体外循環前、拍動流群で -0.17 ± 0.16 mmol/L, 定常流群で -0.19 ± 0.15 と両群間に差を認めないが、心室細動 60 分以降は定常流群で陽性値を示し、拍動流群では対照前値と同様の値を示した (Fig. 4).

3.2 脳組織血流量および脳代謝

大脳皮質の血流量は体外循環開始前、拍動流群で 49.5 ± 11.8 ml/min/100 g (mean \pm S. E.), 定常流群で 50.3 ± 11.4 と差を認めず、両群とも体外循環 5 分で急激に血流量の減少を認めた (Fig. 5). 体外循環 30 分では拍動流群で対照前値の $74.0 \pm 8.5\%$, 定常流群で $56.2 \pm 7.0\%$, 120 分では拍動流群 $55.1 \pm 7.4\%$, 定常流群 $46.5 \pm 5.2\%$ となり、両群間に有意差はないもの

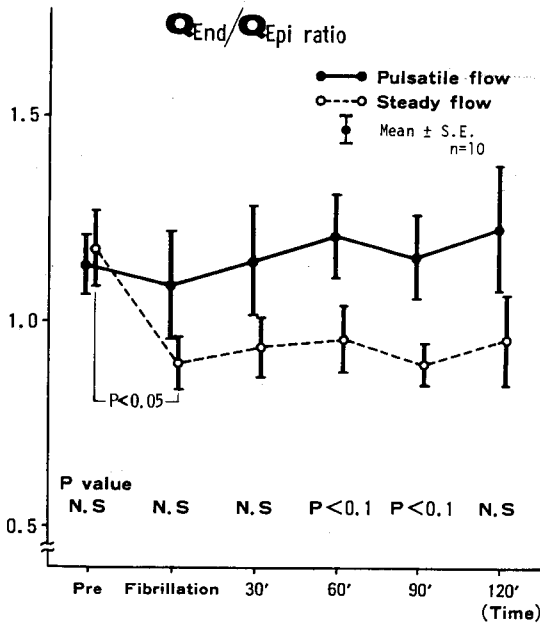


Fig. 3 Comparison of pulsatile and steady flow perfusion with change in Q_{end}/Q_{epi} ratio.

拍動流群が全経過を通じ高値を示した.

脳における乳酸摂取率は体外循環開始前、拍動流群が $3.0 \pm 3.2\%$, 定常流群が $1.8 \pm 2.3\%$ であり、体外循環 60 分で両群とも軽度低下し、120 分では再び上昇しているが、全経過を通じて拍動流群が高値を示した. excess lactate は体外循環前は拍動流群 -0.04 ± 0.25 mmol/L, 定常流群 -0.09 ± 0.20 と両群とも負の値を

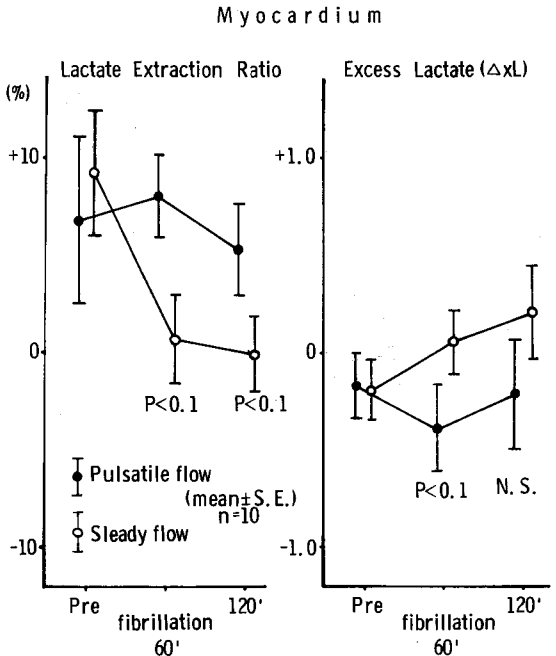


Fig. 4 Myocardial metabolism during ventricular fibrillation with pulsatile and steady flow coronary perfusion.

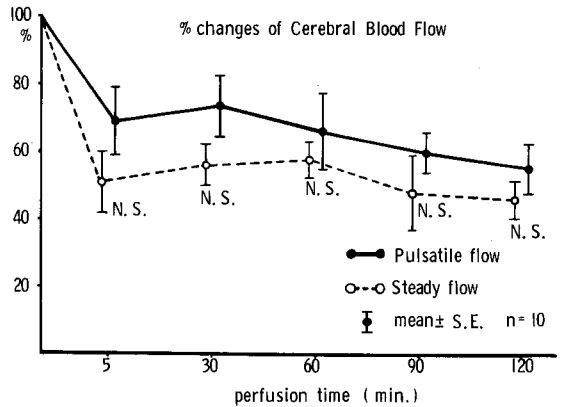


Fig. 5 Comparison of pulsatile and steady flow perfusion with change in cerebral tissue blood flow.

示したが、定常流群では体外循環 60 分で正の値を示した。全経過を通じ拍動流群が低値を示したが有意差は認められなかった (Fig. 6)。

3.3 腎, 肝, 胃組織血流量および消化代謝

腎皮質の血流量は対照前値が拍動流群で、 $171.7 \pm 17.3 \text{ ml/min/100 g}$ (mean \pm S. E.), 定常流群で 169.2 ± 15.7 であった。体外循環後は拍動流群が全経過を通じ高値を維持し定常流群との間に有意差を認め、体外循環 120 分では拍動流群が $62.5 \pm 8.2\%$ 、定常流群が $47.6 \pm 5.0\%$ であった (Fig. 7)。

肝血流量は対照前値が拍動流群で $78.5 \pm 8.3 \text{ ml/min/100 g}$ 、定常流群で 80.2 ± 7.6 であった。体外循環移行後、拍動流群は 50%、定常流群では 45% まで血流が減少し、90 分後からは両群間に $P < 0.1$ の差が認められ、120 分では拍動流群 $42.5 \pm 6.7\%$ 、定常流群 $27.0 \pm 4.3\%$ であった (Fig. 8)。

胃粘膜下層の組織血流量は体外循環開始前は拍動流群で $28.8 \pm 8.5 \text{ ml/min/100 g}$ 、定常流群で 30.6 ± 9.3 であったが、体外循環移行後は拍動流群で 3 例、定常流群では 9 例でクリアランス曲線が描かれず測定不能であった。なお、拍動流群で解析可能な 7 例の 120 分値は対照前値の $40.2 \pm 3.8\%$ であった (Fig. 9)。

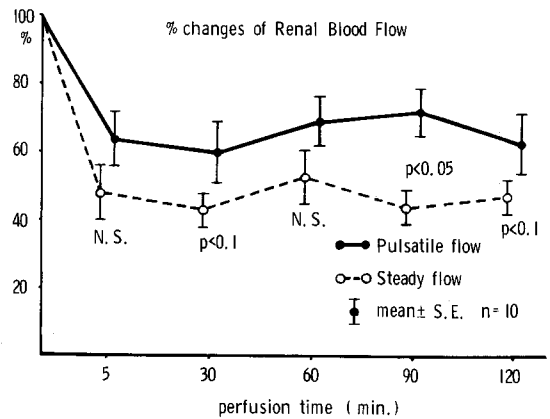


Fig. 7 Comprison of pulsatile and steady flow perfusion with change in renal tissue blood flow.

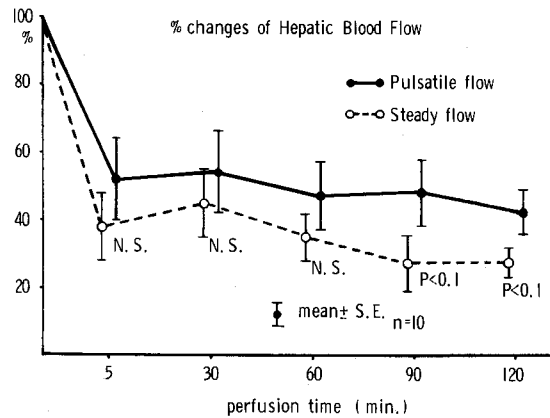


Fig. 8 Comparison of pulsatile and steady flow perfusion with change in hepatic tissue blood flow.

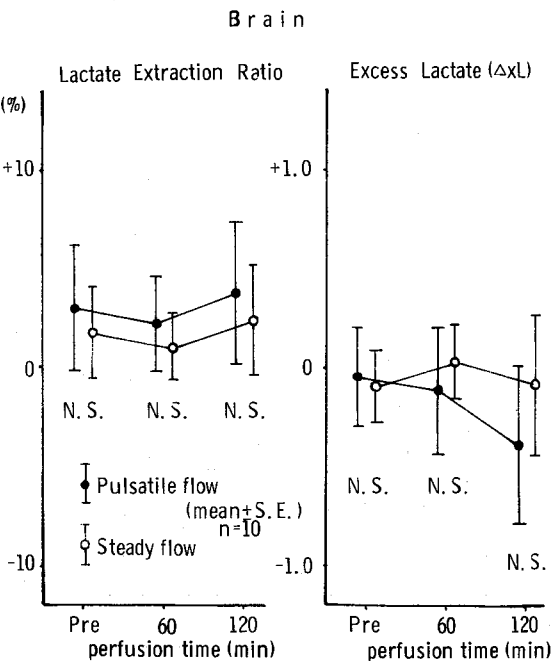


Fig. 6 Cerebral metabolism during ECC with Pulsatile and steady flow perfusion.

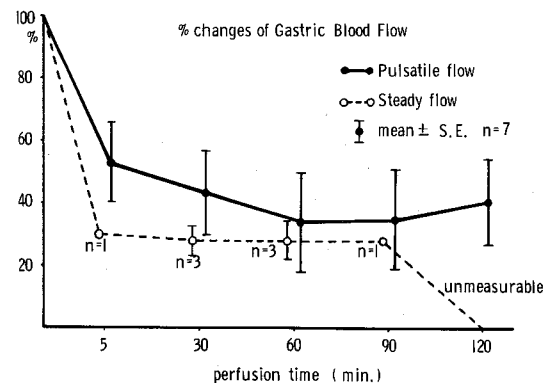


Fig. 9 Comparison of pulsatile and steady flow perfusion with change in gastric tissue blood flow.

消化管における乳酸摂取率は体外循環開始前、拍動流群で $0.32 \pm 2.9\%$ 、定常流群で $0.64 \pm 2.0\%$ であり両群とも体外循環移行後、負の摂取率を示したが定常流群で著明に低下した。excess lactateも拍動流群に比し定常流群が高い傾向を示したが有意差には至らなかった (Fig. 10)。

3.4 脈圧波形の比較検討

動脈各部位での脈圧波形の同時記録では、生理的循環、拍動流体外循環ともに末梢に行くに従い脈幅が狭く、脈圧が大きく、立ち上がりも急速になることが観察された。とくに拍動流体外循環時の脈圧波形ではその変化が著明で、上行大動脈では立ち上がり緩徐で生理的循環とは全く異なった形態を示すが、大腿動脈圧波形では生理的循環時の脈圧波形と同様、急速な立ち上りを示すことが認められた (Fig. 11)。

G. I. Tract

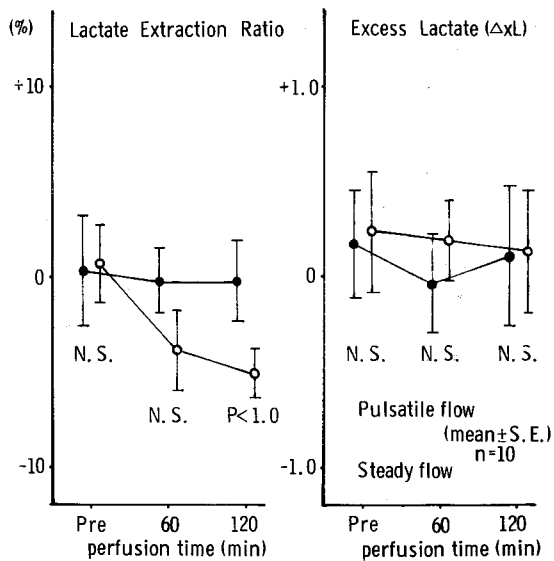


Fig. 10 Metabolism of G.I. tract during ECC with pulsatile and steady-flow perfusion.

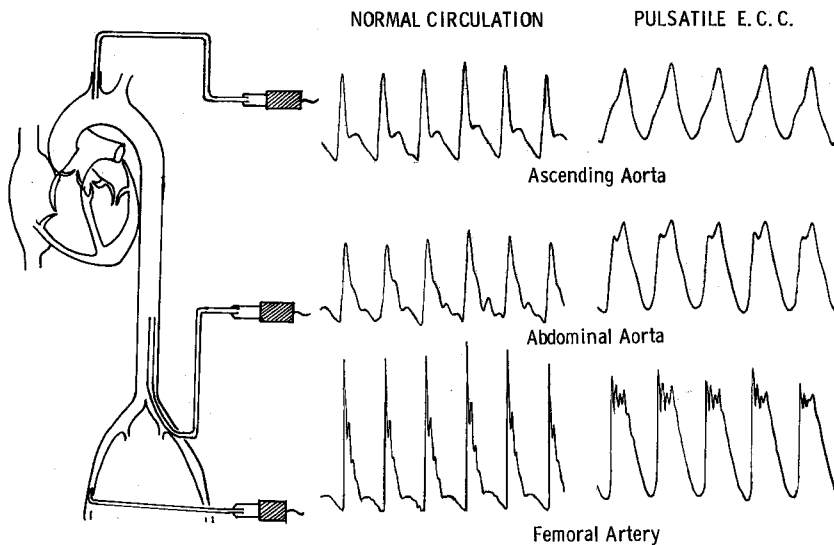


Fig. 11 Comparison of phasic pressure pattern of the systemic arteries during their travel peripherally, between normal circulation and pulsatile ECC.

4 臨床的研究

4.1 対象および方法

完全体外循環時間 80 分以下の 20 症例および 90 分以上の 30 症例を対象とした。前者を短時間体外循環症例 (拍動流群 10 例、定常流群 10 例)、後者を長時間体外循環症例 (拍動流群 16 例、定常流群 14 例) とした。

短時間体外循環症例では、心筋保護法などの手段を用いず、常温心室細動下に手術を施行し、かつ術中、術後を通じ外因性カテコラミンの投与を行わなかった症例を選択した。疾患の内訳は先天性心疾患 14 例、うち心房中隔欠損症 (ASD) 10 例、心室中隔欠損症 (VSD) 2 例、心内膜床欠損症 (ECD) 2 例であり、後天性心疾患 6 例はすべて増幅弁膜狭窄症 (MS) であっ

た。拍動流、定常流群の間に疾患の相違は認められなかった (Table 1)。これら 20 症例において心筋への影響を心筋代謝および血清酵素学的に検索するとともに、肝臓への影響を血清 GPT を測定し検索した。さらに内分泌系の循環調節機構に対する体外循環の影響を検索する目的で、血漿レニン活性、アンジオテンシン II 濃度を測定した。心筋代謝の検索は動物実験同様、動脈血、冠静脈血の乳酸、ピルビン酸濃度を測定し、乳酸摂取率および excess lactate を算出した。血清酵素学的検索は心筋障害を最も良く反映するとされている血清 MB-CK を測定し検討した。

血漿レニン活性・アンジオテンシン II の測定は手術前日の早朝臥床時に術前の採血を行い、手術当日は麻酔導入後、完全体外循環後 5 分、体外循環終了時、術

後 6 時間目に採血し、血漿レニン活性は固相法、アンジオテンシン II は、二抗体法による RIA 法にて行った。

長時間体外循環群における疾患の内訳はすべて後天性心疾患であり、弁膜疾患 16 例、虚血性心疾患 (IHD) 14 例 (内 4 例に弁膜疾患を合併) で、拍動流、定常流群の間に疾患の相違は認めなかった (Table 2)。これらの症例において、とくに定常流群では体外循環離脱時に外因性カテコラミンを投与する症例が多く血行動態が修飾されるため、カテコラミン投与前までの全末梢血管抵抗および尿量を短時間症例と併わせて検討した。全末梢血管抵抗係数 (TPRI) は以下の式にて算出した。

Table 1 *Clinical Cases Operated under the Normothermic Ventricular Fibrillation with Short Time Cardiopulmonary Bypass.*

Pulsatile flow

pt	sex	age	Disease	Procedure	V-F time(min)	Perfusion time(min)
KF	M	7	ASD	patch closure	40	45
MK	M	24	ASD	patch closure	30	36
KK	F	39	ASD	patch closure	52	80
YS	F	7	VSD	direct suture closure	30	46
KK	M	31	MS	OMC	43	52
MK	F	28	ASD	patch closure	30	39
EF	F	9	ASD	patch closure	25	32
HN	F	10	ECD	patch closure & repair of cleft	58	75
HH	M	42	MS	OMC	32	44
					37.8±10.1	49.9±16.8

Steady flow

pt	sex	age	Disease	Procedure	V-F time	Perfusion time
MI	F	49	ASD	patch closure	55	80
YI	M	5	VSD	direct suture closure	33	39
KS	F	29	ASD	patch closure	35	60
AH	M	38	MS	OMC	30	40
FW	M	4	ASD	patch closure	35	40
AF	F	6	ECD	patch closure & repair of cleft	60	75
TU	F	35	MS	OMC	30	46
TO	M	3	ASD	patch closure	35	41
MM	F	40	MS	OMC	30	39
KG	M	9	ASD	patch closure	38	48
					39.1±10.2	50.8±15.5

V-F : Ventricular Fibrillation

ASD : Atrial Septal Defect

VSD : Ventricular Septal Defect

MS : Mitral Stenosis

OMC : Open Mitral Commissurotomy

ECD : Endocardial Cushion Defect

Table 2 *Clinical cases Operated under the Myocardial Protection by Cold Cardioplegic Solution with Long Time Cardiopulmonary Bypass.*

Pulsatile flow

pt	age	sex	Disease	Procedure	Perfusion time(min)
TU	56	M	IHD, MR	CABG, MAP	119
TM	56	M	IHD, ASR	CABG, AVR	272
AK	18	F	AR, MR	AVR, MAP	137
MK	52	M	IHD	CABG, LV aneurysmectomy	205
CF	41	F	ASR, MS	AVR, OMC	118
KN	65	F	AR, MS	AVR, MVR	172
MA	49	F	ASR, MS	AVR, OMC	130
SS	51	F	AR	AVR	109
SS	62	M	AAE	Bentall op	155
KN	44	F	ASR, MS	AVR, OMC	134
MK	45	M	IHD	CABG, LV aneurysmectomy	123
KC	45	F	ASR, MS	AVR, MVR	182
YK	45	M	IHD	CABG	188
TW	39	M	AAE	Bentall op	209
MT	57	M	IHD, ASR	CABG, AVR	170
TO	54	M	ASR, MS	AVR, OMC	168

161.9±43.2

Steady flow

pt	age	sex	Disease	Procedure	Perfusion time
KO	62	M	IHD, MR	CABG, MVR	176
KK	54	M	POMI, VSD	VSD closure	120
HH	52	M	IHD	CABG	96
SO	49	M	ASR	AVR	151
MS	40	F	ASR, MS	AVR, OMC	165
EN	50	M	IHD	CABG	196
AT	61	M	IHD	CABG	140
KS	53	M	IHD	CABG	152
TK	50	F	MSR	MVR	128
KI	48	M	ASR, MS	AVR, OMC	157
MT	62	M	IHD	CABG	139
KS	64	M	MSR	MVR	122
KT	45	M	AR	AVR	98
HK	45	M	IHD	CABG, LV Aneurysmectomy	108

139.1±29.3

IHD : Ischemic Heart Disease

MS : Mitral Stenosis

MR : Mitral Regurgitation

MSR: Mitral Stenosis & Regurgitation

AR : Aortic Regurgitation

ASR: Aortic Stenosis & Regurgitation

AAE: Annulo-Aortic Ectasia

CABG : Coronary Artery Bypass Grafting

OMC : Open Mitral Commissurotomy

MAP : Mitral Annulo Plasty

MVR : Mitral Valve Replacement

AVR : Aortic Valve Replacement

LV : Left Ventricle

VSD : Ventricular Septal Defect

$$TPRI \text{ (Index Unit)} = (\overline{AP} - CVP) / CI \text{ (or PI)}$$

(TPRI: Total Peripheral Resistance Index. \overline{AP} : mean Arterial Pressure (mmHg). CVP: Central Venous Pressure (mmHg). CI: Cardiac Index (1/m²). PI: Perfusion Index (1/m²))

4.2 結 果

短時間症例, 長時間症例とも体外循環灌流指数は拍動流, 定常流両群間に差を認めなかった。

心筋代謝の検索では完全体外循環開始後, 心室細動誘発前の乳酸摂取率, excess lactate は定常流群でそれぞれ 1.70±9.10%, -0.078±1.21 mmol/L, 拍動流群で 2.00±10.27%, 0.325±1.15 mmol/L と両群間に有意の差は認められなかった。心室細動を経過し, 除細動直前の乳酸摂取率では拍動流群が有意に高値を示し, excess lactate でも有意差はないものの拍動流群が低値を示した (Table 3)。

MB-CK は両群間に有意差は認められないが, 全経過を通じ拍動流群が低値を示した (Fig. 12)。また, 定常流群で心室細動時間が 60 分であった 1 症例において MB-CK の最高値が 51.05 IU/L を示したが, 拍動流群では心室細動 58 分の症例においても, その最高値は 36.3 IU/L と低値を示し, 術中の心筋障害を否定し得た。

血清 GPT は体外循環停止時より徐々に上昇し, 拍動流群では術後 1 日目をピークに漸減するが, 定常流群ではさらに上昇し術後 1 週間でも拍動流群より高値を示した (Fig. 13)。

血漿レニン活性は拍動流群, 定常流群とも術前に比し麻酔導入後有意に増加した。体外循環移行後, 拍動流群では著明に低下したが, 定常流群では増加傾向を示し, 体外循環終了時には両群間に有意差を認めた (Fig. 14)。また定常流群では術後 6 時間までの経過中, 常に術前値に比し血漿レニン活性の有意な増加が認められたが, 拍動流群では体外循環停止時以後は術前と差を認めなかった。

血漿アンジオテンシン II の変動は, レニン活性とほぼ同様の経過を示し, 体外循環終了時には拍動流群で有意に低値を示した (Fig. 15)。また, 拍動流群では体外循環開始後から, 術後 6 時間まで術前値と差を認めなかったが, 定常流群では術後 6 時間まで全経過を通じ術前値より有意に増加していた。

全症例の体外循環中の全末梢血管抵抗は, 拍動流群, 定常流群とも時間の経過とともに増加したが, 定常流群ではより著明で, 体外循環 15 分より 90 分まで拍動流群より有意に高値を示し, その後も高い傾向を示した (Fig. 16)。

体外循環中の尿量は拍動流群がやや多い傾向を示すが, 有意差は認められなかった。しかしながら定常流群では 2.0 ml/min/kg 未満の症例が 24 例中 5 例 (20.8%) に認められ, 拍動流群が安定した尿量を示すのに比し症例による差異が大きく認められた (Fig. 17)。

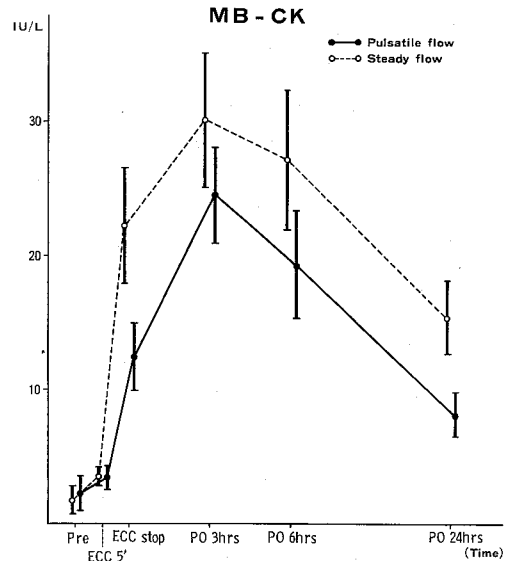


Fig. 12 Changes in serum MB-CK during and after the operation with pulsatile and steady flow perfusion.

Table 3 Comparison of Myocardial Metabolic State between Pulsatile and Steady Flow Perfusion in Clinical Cases.

	Lactate extraction ratio		Excess Lactate	
	Pre	after V-F	Pre	after V-F
Pulsatile flow mean±S. E. n=10	2.00±10.27	11.50±2.23	0.325±1.15	-0.599±0.63
Steady flow mean±S. E. n=10	1.70± 9.10	-6.82±6.03	-0.078±1.12	-0.033±0.73
P value	N. S.	<0.05	N. S.	N. S.

V-F: Ventricular Fibrillation

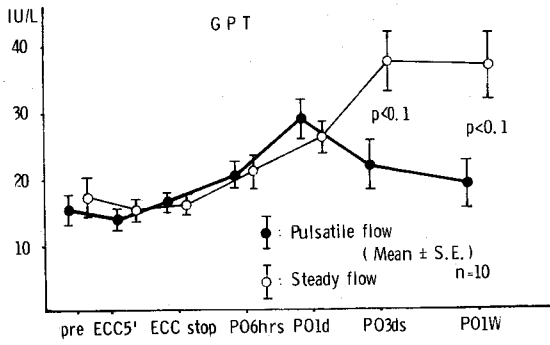


Fig. 13 Changes in GPT during and after the operation with pulsatile and steady flow perfusion.

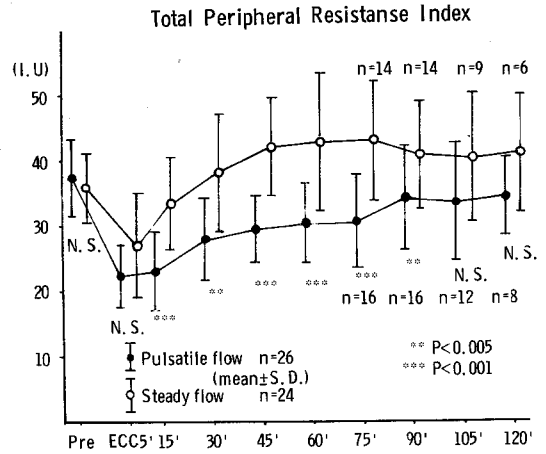


Fig. 16 Changes in TPRI during ECC with pulsatile and steady flow perfusion.

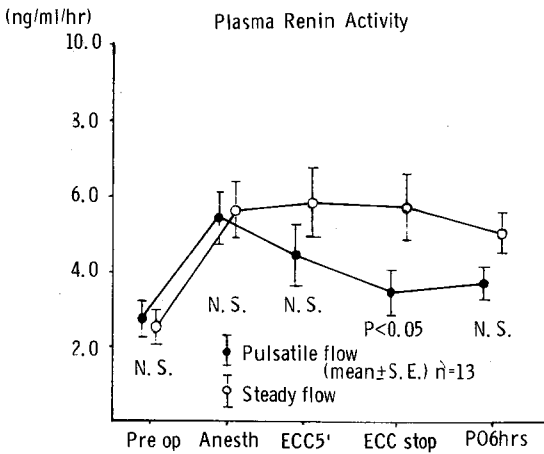


Fig. 14 Changes in plasma renin activity during and after ECC with pulsatile and steady flow perfusion.

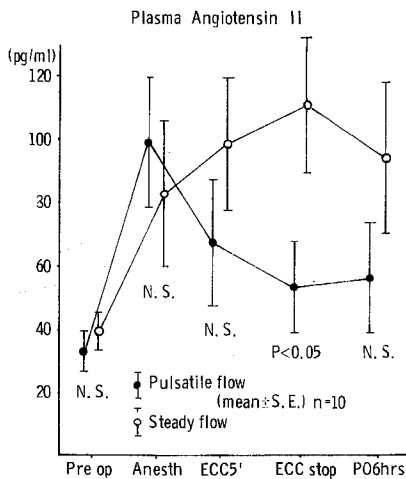


Fig. 15 Changes in plasma angiotensin II during and after ECC with pulsatile and steady flow perfusion.

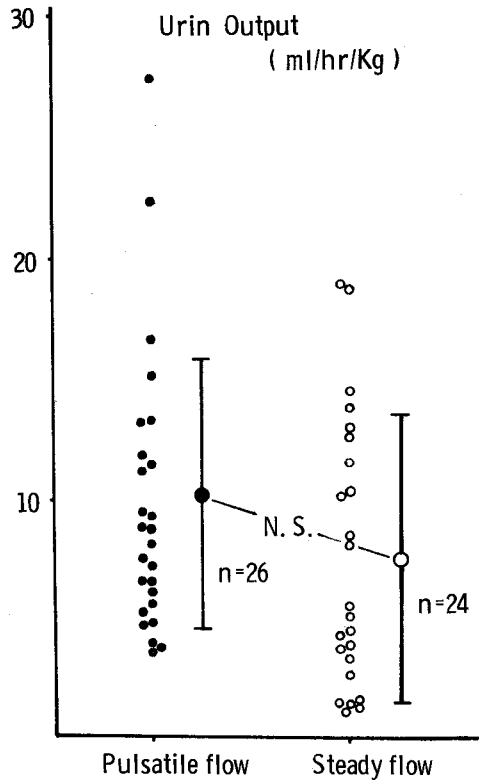


Fig. 17 Comparison of urin output during ECC with pulsatile and steady flow perfusion.

5 考 案

拍動流体外循環が定常流体外循環に比し種々の点で有利であるという報告は多い。しかし一方では灌流圧が一定であればとくに拍動流の有用性は認められないとする報告⁹⁾や、高流量灌流で行うことにより定常流の悪影響は避けられるとの報告¹¹⁾も認められる。これら諸家の報告にみられる相違に関し、作成された拍動流の圧および血流波形にその原因があるとし、生理的な脈圧波形、血流波形に相似することが必要であるとの報告がある^{7,8)}。従来の拍動流ポンプに比しPBPやPAD(Detascope社製)は弁機構を有さず、回路内に設置したバルーンを圧縮空気て膨ませ拍動を得る構造となっており、立ち上がりのやや緩やかなsine curveに近い脈圧波形となる。

一方、生体において動脈圧波が大動脈起始部から末梢へと伝播するにつれ、その波形が変化することが知られている。末梢へ進むにつれ切痕が消失し、重複性波が顕著になるほか、収縮期圧が増大、拡張期圧が減少して脈圧が大きくなるいわゆるpeaking現象や、上行脚の立ち上がり速度が大きくなるsteapning現象が認められる。これはPBPが作成する拍動流においても認められ、上行大動脈では立ち上がりの緩徐な脈圧波形が大腿動脈では立ち上がりが速く、脈圧も大きくなり生体固有の脈圧波形と類似した波形へと変化することが認められた。このため、作成された拍動流の脈圧波形が生理的なphasic patternと異なっても、十分な脈圧が得られたならば末梢細小動脈においては生理的拍動流と同様の脈波が伝播すると推測される。この脈波がShepard and Kirklin⁹⁾の提唱するメカニズム、すなわち組織を振動させ細胞膜周囲の間質液層に影響して酸素の拡散を増加し、また、リンパおよび間質液の流れを増加させ、さらにこの拍動エネルギーが血管床における細小動脈の開放をもたらすことにより微小循環を良好に維持するものと考えられる。著者の実験的ならびに臨床的研究の結果でも、拍動流灌流が末梢血管抵抗を一定に保ち組織での乳酸産出を抑制することが認められ、これらのメカニズムを裏づけるものと思われる。

従来の弁機構を有する拍動流ポンプを用いた体外循環においては、その生理学的意義が諸家により種々の方法で研究されている。心筋に対する影響も細動心、拍動心につき報告が見られるが、拍動流灌流と定常流灌流の間になら差を認めないとするものと、拍動流灌流が心筋代謝や心機能に対し良好な結果をもたらすと

いう2つの意見に分かれている。Pappas *et al.*¹⁰⁾, Habel *et al.*¹¹⁾は拍動流灌流の方が心内膜下筋層の血流を良好に維持し、乳酸、ビルビン酸代謝も改善すると報告し、Wakabayashi *et al.*¹²⁾は、拍動流が定常流灌流に比してthebesian veinからのshuntが少なく、酸素消費量や冠血管抵抗が一定に保たれると報告している。

これに対しMoore *et al.*¹³⁾は、心室細動の持つ悪影響は拍動流灌流では打ち消すことはできないと報告している。Steed *et al.*¹⁴⁾は、拍動心においてはむしろ拍動流灌流の方が心内膜下筋層の血管抵抗を増大させると報告し、細動心においては拍動流灌流の方が冠血流量は増すものの、心室細動という好ましくない状態に完全に拮抗することはできないと報告している。確かに、常温下心室細動は相対的虚血状態となり、術後心機能低下をもたらす1つの要因として避けるべき状態であるが、著者の実験では心室細動2時間でも拍動流灌流における心筋組織血流は良好であり、とくに心内膜下筋層において定常流灌流に比し血流減少が少なく、Q end/Q epi ratioも生理的状态と同様の値を示している。乳酸、ビルビン酸代謝においても拍動流群では灌流2時間まで好氣的代謝状態を維持しており、拍動流の有用性が心室細動の悪影響に拮抗し得る結果を得た。臨床例においては動物実験と異なり心肥大を伴っており、心室細動60分までは好氣的代謝状態を示し血清酵素学的にも心筋損傷は避け得ると思われるが、今回の検索の対象外とした心室細動時間99分の拍動流灌流1症例においてMB-CKの著明な上昇を認め、拍動流灌流でも長時間の心室細動においてはその悪影響を消去し得ないことを示唆している。現在の開心術においては心筋保護法の進歩により心室細動下の手術はほとんど行われなくなったが、60分以内の心室細動であれば拍動流灌流がその悪影響に拮抗し得るものと思われる。また、心筋保護法を用いた開心術での大動脈遮断解除後の冠動脈再灌流において、心筋末梢への循環再開を円滑に行うという点で拍動流灌流は有用と考える。

体外循環の脳への影響は臨床上也最も重要であるが、その合併症の多くは空気塞栓によることが多く、灌流方法に関係なく各種気泡除去装置や¹⁵⁾、人工肺の選択などによりその防止策が講じられている。拍動流灌流と定常流灌流による脳への影響はSanderson *et al.*¹⁶⁾により組織学的検索がなされているが、定常流では小脳のプルキンエ細胞の浮腫および大脳皮質における神経細胞の虚血性変化を認めたが、拍動流灌流ではこれらの所見は認められないと報告している。またMatsumoto

et al.¹⁷⁾も拍動流灌流では毛細血管の虚脱や sludging が少なく、脳の微小循環が良好に保たれると報告している。著者の検索では、体外循環開始直後より大脳皮質組織血流量は拍動流群、定常流群とも著明に減少しているが、これは灌流前の人工肺および回路内の充填血液の炭酸ガス分圧が著しく低下していたためと思われる。充填血液は灌流前に酸素化するほか、血液温の維持のため閉鎖回路内を循環させており、その都度酸素と接触するため over oxygenation と hypocapnea の状態に陥いる。動物実験における充填血液のガス分析結果では、 $\text{PaO}_2 412 \pm 96 \text{ mmHg}$ (mean \pm S. D.), $\text{PaCO}_2 12.0 \pm 6.3 \text{ mmHg}$ であり、脳血管の彎縮を招いたためと思われる。このため、現在臨床例においては充填操作の際には 95% O_2 、5% CO_2 の混合ガスを使用し灌流前の hypocapnea を防止している。

体外循環灌流中の大脳皮質組織血流量は有意差には至らないが拍動流群で高値を示し、乳酸、ビルビン酸代謝も好氣的代謝状態を示していることから脳の微小循環が良好に保たれていることを示している。

腎への影響を検索した報告は多く、古くは 1910 年 Hooker¹⁸⁾ が定常流灌流で認められた蛋白尿が拍動流灌流では認められないことを報告し、さらに Gesell¹⁹⁾ が、拍動による圧の変化が微小循環におけるリンパの流れを増進し、毛細血管におけるガス交換を増大させ腎機能維持に有益であると報告している。その後も定常流灌流では腎機能の低下を認めること²⁰⁾、尿細管の水腫様変性を来すこと²¹⁾、Na 排出および尿量が減少すること²²⁾などが報告され、これに対し拍動流群では腎血流量の増加と組織への良好な酸素供給がなされる^{23,24)}との報告がなされている。一方、130 ml/kg で灌流すると定常流、拍動流両群間に差を認めないという Wesolowski et al.¹⁾ の報告は、現在における定常流灌流の普及に大きな影響を与えたものであるが、実際の臨床における人工心肺体外循環の灌流量は成人で 80 ml/min/kg、小児では 100 ml/min/kg 前後であり、著者が 100 ml/min/kg 前後の灌流量で行った実験では腎組織血流量は拍動流群で良好に維持されていた。すなわち、拍動の停止が輸入動脈にあるとされる腎内血行動態の自己調節機構に影響し、あるいは、さらに傍糸球体装置を刺激し神経内分泌反応を惹起することにより組織血流量を減少させるものと推測された。臨床例における体外循環中の尿量の比較検討でも、拍動流群で安定した尿量が得られており良好な腎血流が維持されたためと考えられる。

血漿レニン活性およびアンジオテンシン II の変動は

両群とも麻酔導入後高値を示したが、体外循環開始とともに拍動流群では血液希釈の影響を受け減少しているが、定常流群では血液希釈にもかかわらず増加傾向を示し、傍糸球体装置が新たに刺激されレニン分泌が促進されたものと思われる。体外循環中の末梢血管抵抗は血漿アンジオテンシン II 濃度に最も大きく影響されるといわれているが²⁵⁾、長時間体外循環例も含めた全末梢血管抵抗の推移において体外循環 15 分以降 90 分まで定常流群で有意に高く、これを裏づけるものと思われた。

水素クリアランス法による肝組織血流量の測定においては、いわゆる肝血流量と門脈血流量を併せて測定していることになり²⁶⁾、消化管、脾、膵の血流量も影響するが、拍動流群においても灌流 120 分で対照前値の 50% 以下を示し、体外循環中の肝機能低下は拍動流灌流であっても否めないものと思われた。定常流群ではさらに低値を示し代謝産物の処理に大きく影響するのみならず、長時間の肝血流量減少は肝細胞障害をも惹起する可能性を有している。臨床例における血清 GPT の変動は、拍動流群では術後 1 週で術前値に復するのに対し定常流群では依然として高値を示す傾向を認めしたが、体外循環中の肝血流量減少の影響も否定できない。

胃粘膜下層における組織血流量の減少は定常流群で顕著であり、ほとんど測定不能であったが、胃血流量は神経性調節に最も大きく影響されることより定常流灌流による神経内分泌反応によるものと思われた。

体外循環時の主要臓器の組織血流の減少は術後の回復過程にも大きく影響し、十分な灌流量、灌流圧で行ったにもかかわらず生理学的な異常が出現し、ついには合併症の発生にまで至る可能性を有している。拍動流灌流では定常流灌流に比し主要臓器の微小循環が良好に維持されるが、弁機構を有さない拍動付加装置による拍動流灌流でも十分な脈圧を得ることにより、体外循環中の生体諸臓器をより生理的に維持することが可能と考えられた。

6 結 語

弁機構を有さない拍動付加装置による拍動流灌流が生体に与える影響を、主要臓器の組織血流および代謝を中心に動物実験から検索し、さらに臨床例においても定常流群と比較検討した結果、

1. 拍動流群では主要臓器の組織血流が良好に保たれ、代謝を好氣的に維持することが明らかとなった。とくに臨床上では、細動心筋と腎に対する影響において

定常流との間に大きな相違を認めた。

2. 細動心筋においては、最も虚血に陥り易い心内膜下筋層の血流を良好に保ち、心室細動下開心術の心筋保護に有用であり、さらに心筋保護法を用いる開心術においても大動脈遮断解除後、心拍動再開までの間の冠灌流に有用と思われた。

3. 腎においては組織血流は良好に維持され体外循環中の尿量も安定しており、さらにはレニン・アンジオテンシン系の賦活化を抑制することで末梢循環を良好に維持することが判明した。

4. 弁機構を有さない拍動付加装置による拍動流体外循環は操作も容易であり、十分な脈圧を得た状態で灌流することにより体外循環中の生体をより生理的状态に維持することが可能であった。重症心疾患においては高度心筋障害のみならず全身諸臓器の2次的機能障害を伴っており、本法による拍動流体外循環が補助手段として有用であり、手術成績の向上にも連なるものと考えらる。

稿を終るに当たり、終始ご懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師小松作蔵教授に深甚なる感謝を捧げるとともに、本研究に当たり有益なる御助言、御協力をいただいた教員各位に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第18回日本人工臓器学会(1980年大阪)および第19回日本人工臓器学会(1981年金沢)において発表した。

References

1. Wesolowski S. A., Sauvage L. R. and Ping R. D.: Extracorporeal circulation; the role of the pulse in maintenance of the systemic circulation during heart-lung-bypass. *Surgery* **37**, 663-682 (1955).
2. 和田寿郎, 金子正光, 金子陶太郎, 長谷川正, 田口善作: 札医大シート型人工肺. *医科器械学雑誌* **38**, 776-781 (1968).
3. Kety S. S. and Schmidt C. F.: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am. J. Physiol.* **143**, 53-66 (1945).
4. Huckabee W. E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. V; coronary adequacy. *Am. J. Physiol.* **200**, 1169-1176 (1961).
5. Hottenrott C., Maloney J. V. and Buckberg G.: Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow. 1. Electrical vs. spontaneous fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **68**, 615-625 (1974).
6. Sink J. D., Chitwood W. R., Hill R. C. and Wechsler A. S.: Comparison of nonpulsatile and pulsatile extracorporeal circulation on renal cortical blood flow. *Ann. Thorac. Surg.* **29**, 57-62 (1980).
7. Jacobs L. A., Klopp E. H., Seamone W., Topaz S. R. and Gott V. L.: Improves organ function during cardiac bypass with a roller pump modified to deliver pulsatile flow. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **58**, 703-712 (1969).
8. Mavroudis C.: To pulse or not to pulse. *Ann. Thorac. Surg.* **25**, 259-271 (1978).
9. Shepard R. B. and Kirklin J. W.: Relation of pulsatile flow to oxygen consumption and other variables during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **58**, 694-702 (1969).
10. Pappas G., Winter S. D., Kopriva C. J. and Steel P. P.: Improvement of myocardial and other vital organ functions and metabolism with a simple method of pulsatile flow (IABP) during clinical cardiopulmonary bypass. *Surgery* **77**, 34-44 (1975).
11. Habel S. M., Weiss M. B., Spotnitz H. M., Parodi E. N., Wolff M., Cannon P. J., Hoffman B. F. and Malm J. R.: Effects of pulsatile coronary perfusion on performance of the canine left ventricle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **72**, 742-755 (1976).
12. Wakabayashi A., Kubo T., Gilman P., Zuber W. F. and Connolly J. F.: Pulsatile pressure-regulated coronary perfusion during ventricular fibrillation. *Arch. Surg.* **105**, 36-41 (1972).
13. Moores W. Y., Hannon J. P., Crum J., Willford D., Rodkey W. G. and Geasling J. W.: Coronary flow distribution and dynamics during continuous and pulsatile extracorporeal circulation in the pig. *Ann. Thorac. Surg.* **24**, 582-590 (1977).
14. Steed D. L., Follette D. M., Foglia R., Maloney J. V. and Buckberg G. D.: Effects of pulsatile assistance and nonpulsatile flow on subendocardial perfusion during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **26**, 133-141 (1978).
15. 佐々木孝, 木村希望, 伊黒隆, 渡辺祝安, 浅井康文, 上田睦, 大堀克己, 金子正光, 小松作蔵: 各種気泡除去装置 (bubble trap) の比較検討. *人工臓器* **11**, 767-771 (1982).
16. Sanderson J. M., Wright G. and Sims F. W.: Brain Damage in dog immediately following pulsatile and non-pulsatile blood flows in extracorporeal circulation. *Thorax* **27**, 275-286 (1972).
17. Matsumoto T., Wolferth C. C. and Perlman M. H.:

- Effects of pulsatile and non-pulsatile perfusion upon cerebral and conjunctival microcirculation in dogs. *Amer. Surg.* **37**, 61-64 (1971).
18. Hooker D. R.: Study of isolated kidney; influence of pulse pressure on renal function. *Am. J. Physiol.* **27**, 24-44 (1973).
 19. Gesell R. A.: On relation of pulse pressure to renal function. *Am. J. Physiol.* **32**, 70-93 (1913).
 20. Agishi T., Peirce E. C. and Kent B. B.: A comparison of pulsatile and non-pulsatile pumping for ex vivo renal perfusion. *J. Surg. Res.* **9**, 623-634 (1969).
 21. Dalton M. L., Mosley E. C., Woodward K. E. and Barile T. G.: The effect of pulsatile flow on renal blood flow during extracorporeal circulation. *J. Surg. Res.* **5**, 127-131 (1965).
 22. Many M., Soroff H. S., Birtwell W. C., Giron F., Wise H. M. and Deterling R. A.: The physiologic role of pulsatile and non pulsatile blood flow. *Arch. Surg.* **97**, 917-923 (1968).
 23. German J. C., Chalmers G. S., Hirai J., Mukherjee N. D., Wakabayashi A. and Connolly J. E.: Comparison of nonpulsatile and pulsatile extracorporeal circulation on renal tissue perfusion. *Chest* **61**, 65-69 (1972).
 24. Mukherjee N. D., Beran A. V., Hirai J., Wakabayashi A., Sperling D. R., Taylor W. F. and Connolly J. E.: In vivo determination of renal oxygenation during pulsatile and nonpulsatile left heart bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **15**, 354-363 (1973).
 25. Taylor K. M., Brannan J. J., Bain W., Caves P., and Morton I. J.: Role of angiotensin II in the development of peripheral vasoconstriction during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc. Res.* **13**, 269-273 (1979).
 26. 竹島 徹, 岩崎洋治: 水素クリアランス式組織血流計による肝血流測定 (第1報). *外科治療* **43**, 701 (1980).
-
- 別刷請求先:
(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学外科学第2講座 佐々木 孝