

マンニトール添加充填血を以てする 体外循環の臨床的経験

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：木村忠司教授）

竜田 憲和，伴 敏彦，河井 淳，日笠 頼則

〔原稿受付：昭和41年3月5日〕

Clinical experiences of extracorporeal circulation using mannitol as an additional agent to the priming blood of heart lung machine

by

NORIKAZU TATSUTA, TOSHIHIKO BAN, JUN KAWAI
and YORINORI HIKASA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. Chuji Kimura)

In the recent series of extracorporeal circulation in our clinic, we have used 20% mannitol (2g/kg weight) as an additional agent to the priming blood of heart lung machine. Twenty cases out of 35 heart lung bypass, in which we have used mannitol, have been undergone with total perfusion shorter than 60 minutes, and 15 cases over 60 minutes. The former group was named as IIA and the latter IIB. On the other hand, IA was named for the group of 20 cases which had total perfusion shorter than 60 minutes and IB for the 10 cases over 60 minutes, in these groups was not used mannitol as additional priming agent.

In all 4 groups, urine volume was measured frequently and electrolyte (Na, K, Ca, Cl) in the serum and urine was measured in some cases.

Following results were obtained from our experiences.

1) In the IIA and IIB, water balance of patients was quickly corrected in 12~16 hours to the preoperative state, but in the IA and IB, water balance was corrected during 2 days after operation. Mannitol was evidently effective to restore the water balance to the normal state after cardiac surgery.

2) However, average urine volume (per kg. weight) during heart lung bypass were almost same value in the IIA and IIB, though there was ca. 80 minutes of difference between average perfusion time of both groups. Consequently, mannitol was thought ineffective to the renal functional disturbance during prolonged perfusion.

3) Mannitol as the additional agent to the priming blood of extracorporeal circulation did not significantly influence the electrolyte balance of patients during and after perfusion periods.

I. 緒 言

心臓外科の進歩に伴なつて、複雑な心疾患がその手

術対象として採りあげられるようになり、従つて体外循環時間も亦、それに伴なつて、益々延長するといった場合が屢々経験されるようになって来た。そして現

在では、既に2〜3時間にわたる体外循環といえども可成りの安全性をもつて遂行され得るようになって来たとはいえ、なお現在一般に行なわれている体外循環法では可成りの非生理的要素が未だ包含されている関係上、やはり循環時間の延長に伴なつて、術後ある程度の悪影響がみられることは否めない。体外循環の施行後にみられる合併症の中で腎機能障害の発来は最も危険なものとされ、所謂 renal shut down というような重篤な状態を招来する事すらあり得る。このため体外循環技術の改善と共に種々の手段を構じてこのような合併症の発来防止につとめることが肝要となつて来る。マンニトールが6炭糖類マンノーズの還元型で、優れた滲透圧利尿効果をもつことは既に周知の通りで、外科領域に於いては、術中術後の低血圧、腎乏血等にもとずく腎不全の発生予防、治療、脳浮腫の治療等にその応用価値があるものとされてきた点に鑑み、われわれは心疾患に対する直視下手術に際して行なう体外循環中及びその術後の腎機能を可及的に保護する目的から、人工心肺充填血中に予めマンニトールを添加、かかる充填血をもつて体外循環を施行し、此処に

いささかの知見を得たので報告したい。

II. 臨床的実験成績

われわれの教室で人工心肺による完全体外循環下に直視下手術を施行した65例を対象としたが、それらを表1〜4のように便宜上分類して論じてみることにした。

第I A群は完全体外循環時間が60分以下の症例で、マンニトールを全く使用していない群である。従つて心房中隔欠損症、心室中隔欠損症を主とする20例で、部分体外循環時間をも含めた総体外循環及び完全体外循環時間の平均は夫々44.5分と31.5分となつている。第I B群はマンニトールを使用することなく完全体外循環を60分以上にわたる行なつた10例である。本群に属する症例は肺高血圧症を伴う心室中隔欠損症、僧帽弁弁膜症、心内膜床欠損症を主とし、完全体外循環時間は平均69分である。

第II A群は、人工心肺充填血にマンニトールを予め添加、それをもつて体外循環を行なつた症例の中、完全体外循環時間が60分以内のもの20例で、第I A群と

表1 I A群 (マンニトール非使用)

No.	年齢	体重 (kg)	性	病名	体外循環時間 (分)	完全体外循環時間 (分)
1	13	39.0	男	心 房 中 隔 欠 損	40	35
2	10	39.0	男	心 室 中 隔 欠 損	51	36
3	6	21.0	女	心 室 中 隔 欠 損	47	32
4	20	62.0	男	心 室 中 隔 欠 損	65	30
5	8	20.0	女	心 房 中 隔 欠 損	37	25
6	7	18.0	女	心 房 中 隔 欠 損	35	28
7	7	21.5	女	心 室 中 隔 欠 損	40	35
8	5	26.0	男	心 房 中 隔 欠 損	36	26
9	7	18.5	女	心 室 中 隔 欠 損	60	28
10	7	22.0	女	心 室 中 隔 欠 損	40	25
11	6	19.0	男	心 房 中 隔 欠 損	47	42
12	4	17.2	女	心 室 中 隔 欠 損	51	39
13	9	23.5	男	心 室 中 隔 欠 損	50	45
14	13	32.0	男	心 房 中 隔 欠 損	45	32
15	11	26.4	女	心 房 中 隔 欠 損	28	20
16	21	50.2	女	肺 静 脈 部 分 還 流 異 常	43	25
17	12	27.5	女	心 房 中 隔 欠 損	47	33
18	5	18.2	男	心 室 中 隔 欠 損	46	32
19	6	17.5	男	肺 動 脈 弁 狭 窄	35	26
20	7	18.0	女	心 房 中 隔 欠 損	50	35
平 均					44.5	31.5

表2 I B群 (マニトール非使用)

No.	年齢	体重 (kg)	性	病名	体外循環時間 (分)	完全体外循環時間 (分)
1	6	21.5	女	肺静脈部分還流異常	68	60
2	12	31.0	男	心室中隔欠損	77	62
3	11	28.0	女	心室中隔欠損	66	60
4	14	36.5	男	心室中隔欠損 兼心房中隔欠損	110	90
5	22	52.8	女	僧帽弁狭窄兼閉鎖不全	87	62
6	14	39.0	男	心内膜床欠損	89	75
7	7	21.0	女	心内膜床欠損	89	76
8	6	16.0	女	ファロー氏四徴症	105	85
9	35	51.0	女	僧帽弁狭窄兼閉鎖不全	72	61
10	27	45.0	女	僧帽弁狭窄症	75	62
平均					84	69

表3 II A群 (マニトール使用)

No.	年齢	体重 (kg)	性	病名	体外循環時間 (分)	完全体外循環時間 (分)
1	6	23.0	女	心室中隔欠損	43	35
2	10	25.0	男	心室中隔欠損	39	30
3	10	18.0	女	心房中隔欠損	30	18
4	5	14.5	女	心房中隔欠損	40	29
5	5	15.0	女	心室中隔欠損	37	31
6	7	25.0	男	心室中隔欠損	30	28
7	21	45.0	女	心房中隔欠損	38	28
8	4	15.6	男	心室中隔欠損	35	28
9	28	40.0	女	心房中隔欠損	20	13
10	18	36.0	女	心房中隔欠損	32	28
11	10	24.5	女	心房中隔欠損	40	30
12	23	54.0	男	心房中隔欠損	40	32
13	10	30.4	女	心房中隔欠損	40	30
14	5	14.5	女	心房中隔欠損	30	25
15	48	43.0	男	心房中隔欠損	35	29
16	4	13.0	女	心室中隔欠損	33	22
17	9	23.0	男	心房中隔欠損	25	20
18	10	20.0	女	心房中隔欠損	25	17
19	5	15.2	女	心室中隔欠損	48	38
20	10	29.5	女	心房中隔欠損	33	27
平均					36	27

同じく心房中隔欠損症及び心室中隔欠損症が主となっている。従つてその平均完全体外循環時間も27分で、第I A群と略々同じである。第II B群は、マニトールを予め充填血中に添加、それをもつて60分以上にわたり完全体外循環を行なつた15例で、ファロー氏四徴

症、肺高血圧症を伴なう心室中隔欠損症を主としている。平均完全体外循環時間は107分で第II A群と第II B群との間には疾患の重症度から当然その体外循環時間の長さについても相当の差が認められる。

われわれの教室で現在使用している人工心肺装置は

表 4 II B群 (マニトール使用)

No.	年齢	体 重 (kg)	性	病 名	体 外 循 環 時間 (分)	完全体外循環 時間 (分)
1	9	16.0	女	心 室 中 隔 欠 損	100	80
2	7	21.5	男	心 室 中 隔 欠 損	100	80
3	13	40.0	男	フアロー氏四徴症	117	90
4	47	51.0	男	大動脈弁閉鎖不全 僧帽弁閉鎖不全	210	160
5	14	33.0	男	フアロー氏四徴症	212	150
6	12	21.5	男	フアロー氏四徴症	172	114
7	15	53.0	男	フアロー氏四徴症	214	150
8	5	20.4	男	フアロー氏四徴症	170	120
9	7	18.0	女	心 室 中 隔 欠 損	134	119
10	6	16.5	男	フアロー氏四徴症	210	130
11	5	15.0	男	肺 静 脈 還 流 異 常	210	130
12	7	18.0	男	フアロー氏四徴症	130	95
13	12	40.0	男	心 室 中 隔 欠 損	69	61
14	7	17.0	女	心 室 中 隔 欠 損	71	62
15	11	35.4	男	フアロー氏四徴症	120	95
平 均					145	107

表 5

	体 外 循 環 時 間 (分)	完全体外循環 時間 (分)	流 量 (ml/kg/min.)	術中輸血輸液量 (ml/kg)			術 後 出 血 量 (ml/kg)	尿 量 (ml/kg)									
				血液	5%糖	電解質液		手 術 前	術 日	体 外 循 環 中	4時間 後		12~16時 間後	2日目	3日目	4日目	5日目
											手術当日						
I. A.	44.5	31.5	125	89 41 32 16			11.3	26	5	10	20	35	28	21	23		
I. B.	84.0	69.0	95	83 34 32 17			8.5	24	5	19	11	34	22	17	20		
II. A.	36.0	27.0	112	85 46 30 19			9.3	26	16	16	21	25	21	24	23		
II. B.	145.0	107.0	110	129 70 37 22			29.0	28	14	26	21	30	29	26	28		

Pemco 社製の NIH 型人工心肺で、その充填血として、体重に応じて3,200~6,000mlを使用している。第 I 群ではヘパリン血10に対し P.V.P. を 1、アミノ酸溶

液を 2 となるような割合に混和、更にイブシロンを 40~60ml、アリナミン F を 20~40ml の割合に添加して充填血とした。また、術中常に血液 pH を測定しつつ時

宜に応じて NaHCO_3 による補正を行なつた。第II群では以上のような組成を示す充填血中からアミノ酸溶液のみを削除し、これに代つて20%マンニトールを体重1kg当り2gの割合に添加した。

開心術は全例 G.O.F. 麻酔下に行なつた。但し、灌流中に限り人工心肺を介して Fluothane 麻酔を施行した。人工肺送入ガスとしては100%酸素を用い、ガス流量は原則として血液流量の2~3倍とした。円板回転数は80~100c/min. となし、術中は手術野に CO_2 ガスを1l/minの流量で吹送した。第I B群及び第II B群の大多数のものに於いては、術中撰択的冠灌流冷却を行ない、人為的心停止を招来せしめた上で直視下手術を行なつたが、それらの症例では、原則として血流冷却による軽度低体温 (30~32°C) を併用している。また、完全体外循環時の流量として、われわれは比較的大流量を一般に使用しており、表5に示すように第I B群を除けば完全体外循環施行時の流量は平均110~125ml/min./kgとなつている。

術中の輸液としては、主として5%ブドウ糖液と生食水を用いたが、一部のものでは K^+ を含む所謂 Balanced electrolyte solution をも使用した。術中の輸血、輸液量は表5に示すようにII B群に於いて、その他のものに較べて稍々大となつているが、これは本群に属する症例が何れも比較的重症な心疾患を対象としたためであると考えられる。

術後の輸液としては原則として5%ブドウ糖液及び生食水(時には Balanced electrolyte solution を使用)を翌朝迄に20~30ml/kg となるように静脈内に点滴補液している。そして翌朝からは原則として経口的水分摂取を行なわしめ水分摂取量の少ないと思われるものに対してのみ30~40ml/kg 程度の補液を行なつている。

以上のような方式で直視下手術を施行した65例についてみると、術後重篤な腎機能障害を来したものはまだ1例もない。併し術中、術後の尿量測定を集計してみると各群の間に可成り特徴的な所見が認められた。

即ち、図1~4に示すように4群共、手術当日の尿量は術前日あるいは術後数日を経たからの平均尿量を上廻つている。次に第I群と第II群とを比較してみると、術当日の尿量が第II群に於いて第I群よりも遙かに大であり、更に第I群の尿量増加は手術の翌日まで持続しているのに対して第II群の尿量増加は術当日のみに止まつているといつたように第I群と第II群との間に著明な差異が認められた。

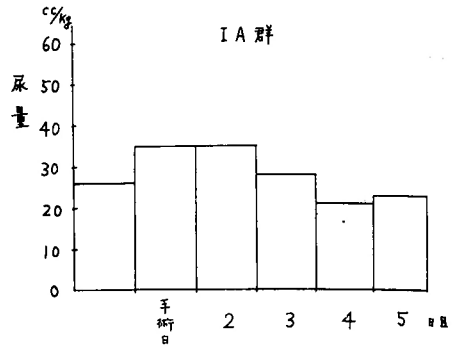


図 1

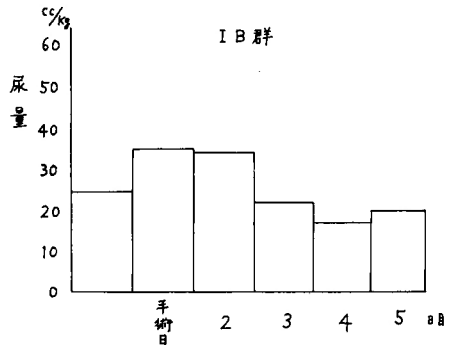


図 2

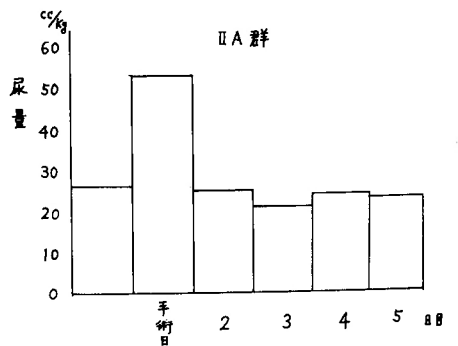


図 3

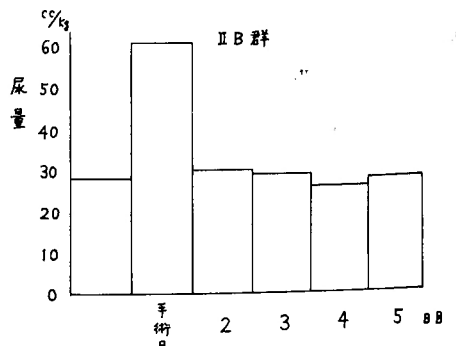


図 4

ところで術中、術後の輸液量をみると、第II B群のみが稍々大となつてゐるが、4群を通じて左程の大差はなく、また、輸血も出血量に相当した量だけを行なつてゐるにも拘わらず上述のような著明な差異を認め得たことは、次のように考えなくては説明がつかない。しかも第I群に於いては寧ろ充填血の稀釈率が第II群よりも大でさへあつたのであるから、以上のような現象が認められたのも、要は第II群に於いて充填血中にマンニトールが予め添加され、それをもつて体外循環を行なつたためであるとしか考えざるを得ない。而して、以上の事実をもつてすれば、完全体外循環に際してマンニトールを使用することは、その利尿作用によつて開心術施行に際しての当該個体の水分出納状態を術当日の間に、個体自らの力によつて速やかに補正することを可能とならしめ、既に開心術施行の翌日から略々術前と同様の水分代謝状態に完全に復さしめ得ることが判明したわけである。いうまでもなく、開心術に際しての輸液過剰は、ともすれば心不全の傾向を招来、助長せしめることにもなるから、そのような傾向を防止する意味からも完全体外循環施行に際してマンニトールを使用することは極めて合理的であるということが出来よう。

以上の点のみについてみると第I、第II群の何れに於いても、夫々の subgroup であるA群とB群との間に殆んどこれといつた本質的な差異を認めることは出来ない。併し、更に術当日の尿量を術中の尿量、術後から4時間目までの尿量、術後4時間目から翌朝まで(術後12~16時間まで)の尿量といつたように細かく集計してみると可成り興味ある所見が得られる。

図5,6にみられる如く第I群に於いて、そのA群とB群とを比較してみると勿論両群の間には、完全体外循環時間及び対象とした疾患に大きな差異が存することはいうまでもないが、夫々の体外循環施行時の諸条件は全く同一であり、また共に輸血、輸液による水分の出納状態は一応相似している筈である。その証拠には術前、術後の尿量の経過も、1日量を比較すれば殆んど両群の間に大差のない点からも明らかである。併し上述のように術当日の尿量を経時的に分割比較してみると、体外循環中の尿量は、循環時間の長短に関係なく全く同量であるが、術後から4時間目迄の尿量はB群の方がA群よりも明らかに多くなつてゐる。

同様の事が図7,8の如く第II群に於けるA群とB群との間にも認められる。殊に第II群ではA群とB群との完全体外循環時間の平均の間には更に大きな差が存

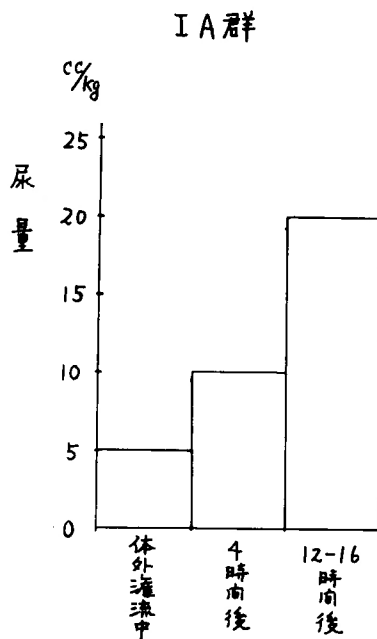


図 5

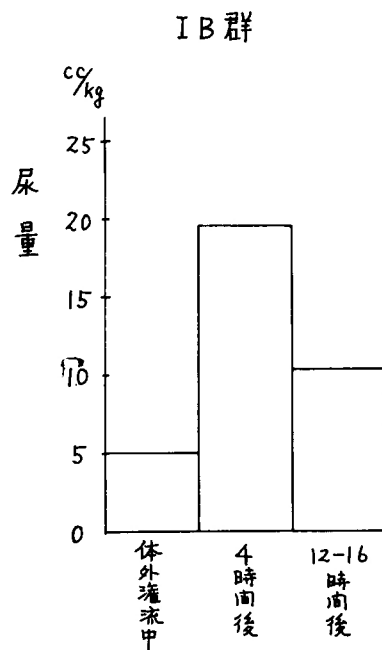


図 6

在するにも拘わらず、体外循環中の尿量はA群とB群との間にやはり差異を認め難いが、術後から術後4時間目までの尿量についてみると、この際にもB群の方が

II A群

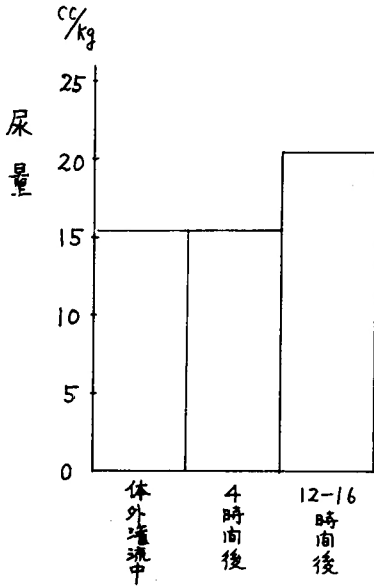


図 7

II B群

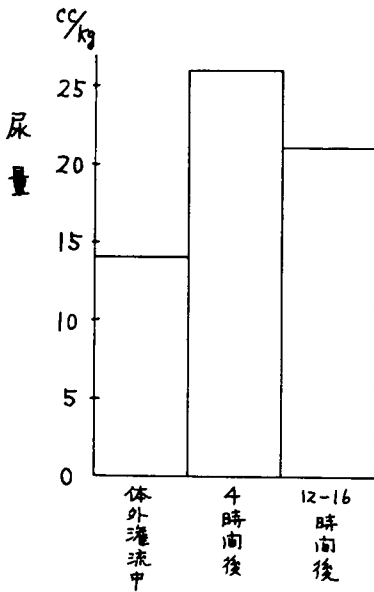


図 8

A群よりも大となっている。このような事実は完全体外循環時間がある一定の限度を越えると、最早その後は腎機能が多少共低下し尿量が極度に減少することを

示すものといえよう。しかし、この程度の腎機能の低下は、未だ充分可逆的のもので、完全体外循環が停止され、再び健全な循環状態に復しさえすれば、そこに充分な利尿がつき、この間に水分出納の乱れを直ちに修正しようと個体が対処する事実を端的に示しているものといえる。

また更に、第I群と第II群との体外循環中及び術後の尿量の推移を細かく比較してみると、第II群では既

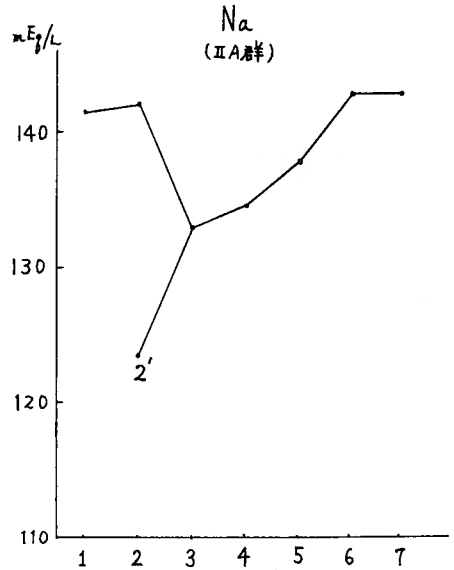


図 9 a 血清電解質の変動

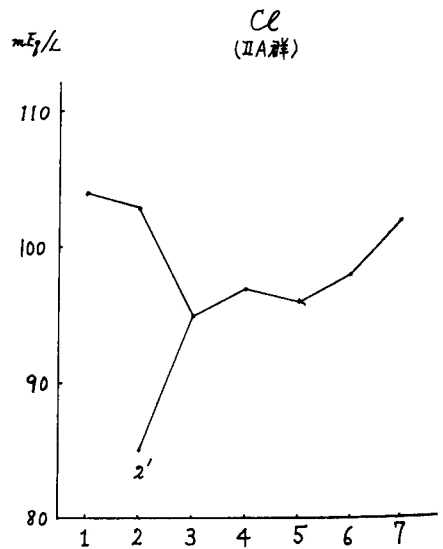


図 9 b

に体外循環中の尿量が第Ⅰ群に較べて遙かに大となつている。斯る現象は第Ⅱ群では充填血中に予めマンニトールが添加された上体外循環が行なわれたためとしか考えられない。しかし、此処で第Ⅰ群及び第Ⅱ群共にその subgroup である A群とB群とを較べてみると体外循環時間の長短に関係なく常に体外循環中の尿量が略同一であるということに注目してみる必要がある。即ち斯る事實はマンニトールの利尿効果というも

のが、体外循環延長による腎機能の低下そのものに対しては予防的な効果を有していないという事、マンニトールの添加充填血をもつて体外循環を行なつた際、体外循環中の尿量が大となるのも要は体外循環開始早期に大量の排尿を促がしているためであるという事を示すものである。ただ前述の如く体外循環後の水分出納の乱れを速やかに修正せんとする効果は大であり、換言すれば体外循環によつて一時的とはいえ低下した

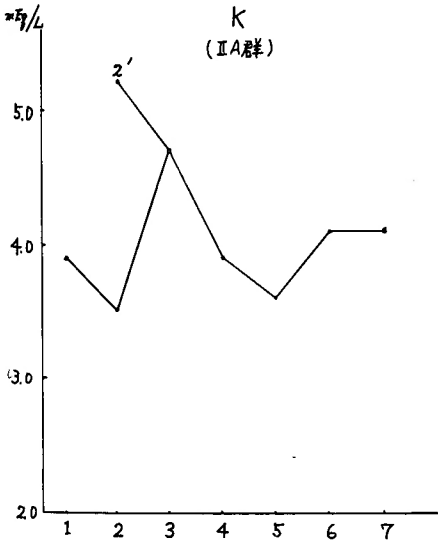


図 9 c

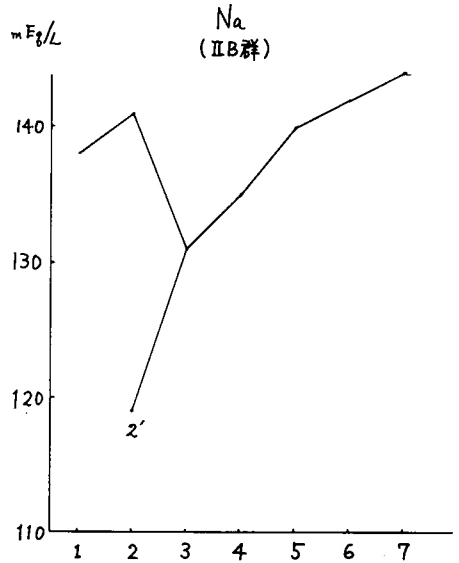


図 9 e

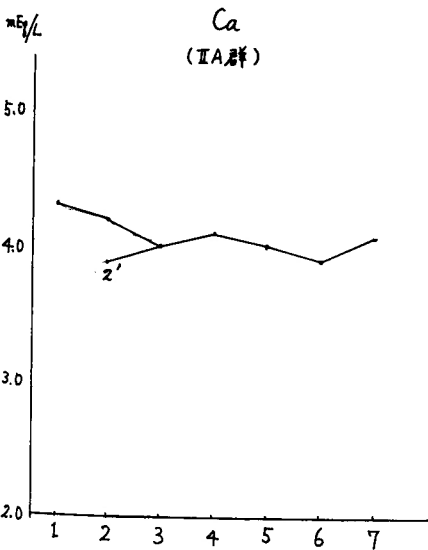


図 9 d

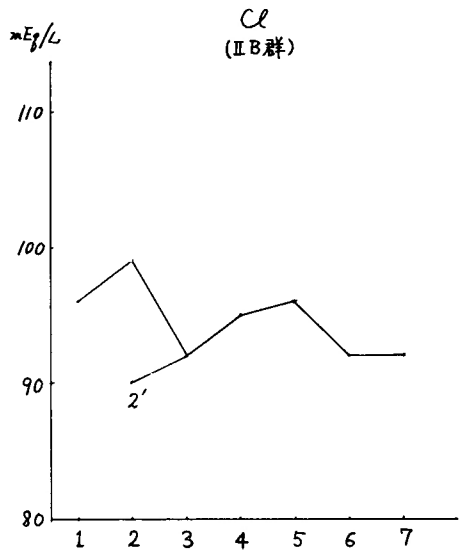


図 9 f

腎機能の正常恢復を促がしているという意味では大きな効果を有しているように思われる。

以上の所見を総合すると、体外循環に於けるマンニトールの使用は、体外循環後の水分出納の乱れを修正するために甚だ有効である。併し充填血中にマンニトールを添加、使用するのが有利か、或いは灌流中又は灌流終了後に使用するのがよいかについては、尚別の見地からの検討が必要と思われる。

なお、体外循環中及びその後の電解質濃度の変動、

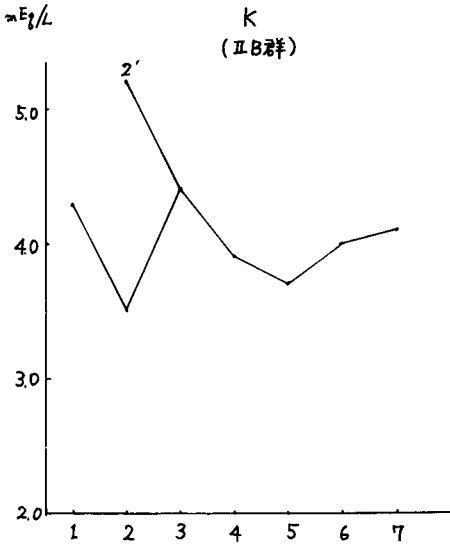


図 9 g

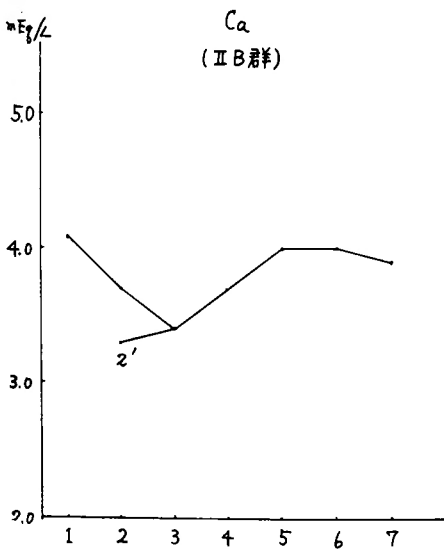


図 9 h

及び尿中電解質排泄をも第II群の一部について測定してみた。その結果を示したのが図9,10である。体外循環に際して全く血清電解質濃度の変動が認められないかという点、そうではなく、必ず人工心肺運転開始直後には比較的著明な血清電解質濃度の変動が一時的ながら認められるのである。しかし、このように一旦は変動を示した血清電解質濃度も体外循環中に殆んど術前の値に復し、その後もこれといった変動を示さないのが通常である。従つてこのような事実は充填血を採血してからの経過時間や、その血液稀釈の程度が体外循環開始直後の一時的血清電解質濃度の変動を招来する原因となつてゐることを推測せしめる。そして第II A群と第II B群との間にも殆んどこれといった差異が

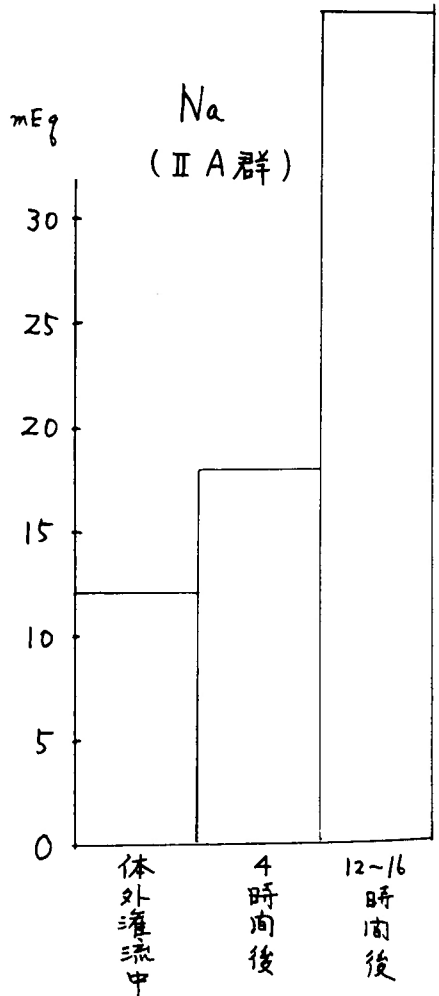


図10 a 尿中電解質排泄量

Cl
(II A 群)

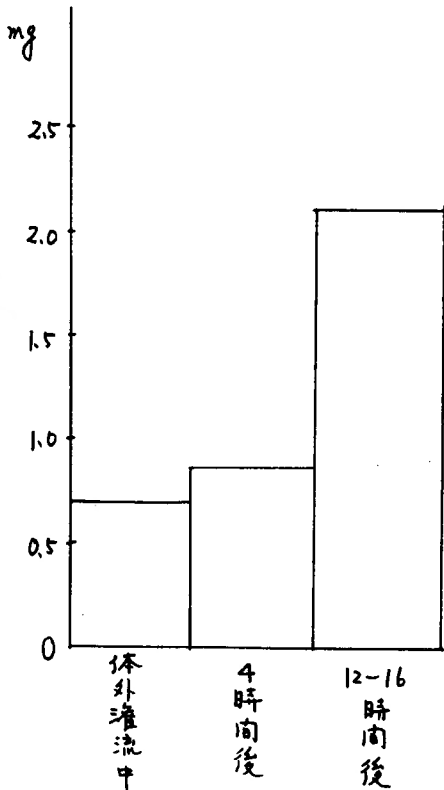


図 10b

K
(II A 群)

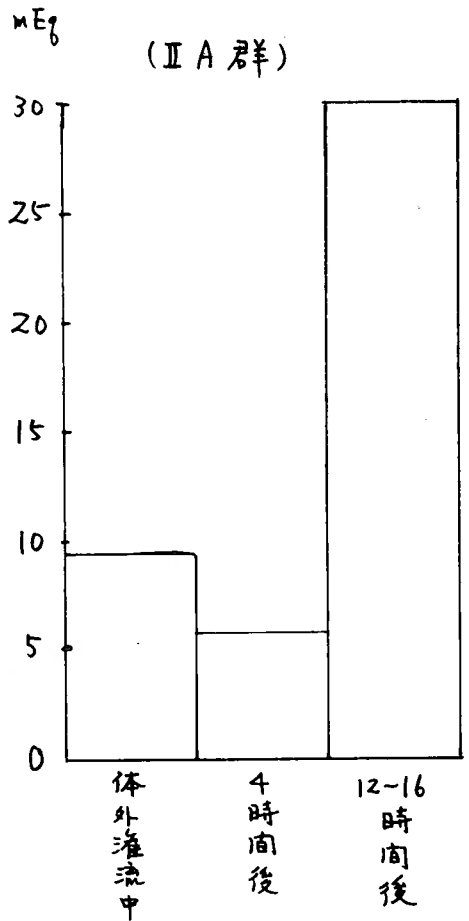


図 10c

認められないところからみて、体外循環そのもの、あるいはマンニトールの使用が、血清電解質濃度にさしたる影響を及ぼすものではないことが判明した。また尿中電解質排泄量を尿量と比較してみてもマンニトールの充填血への添加そのものが電解質の大量排泄を促がしていると思われるような所見は全く認められなかった。

III. 結 語

- 1) 開心術に際して、体外循環用充填血中に予めマンニトールを添加しておく時は、当該個体が既に手術当日の中にその水分の出納状態を速やかに補正することを可能ならしめ、それを全く健全状態に復さしめる。
- 2) 併し、マンニトールの充填血中への添加は、体外循環開始直後に限り、利尿を促がすに過ぎず、体外

循環時間がある一定の限界を超えると最早その利尿効果を示さないように思われる。

3) とはいふものの、体外循環が終了し、再び個体が健全な循環状態を示すようになった場合、マンニトールを添加した充填血で体外循環が行なわれた場合には、そうでない場合に較べて体外循環によつて一時的とはいえ一旦低下した腎機能の回復がより一層速やかに行なわれる。

4) 2)及び3)に述べたようなマンニトールの効果によつて結局1)のような総合的好結果が招来され得るものと考えられる。

5) 充填血中へのマンニトールの添加は、体外循環時の電解質代謝に何等の悪影響を及ぼすものではない。

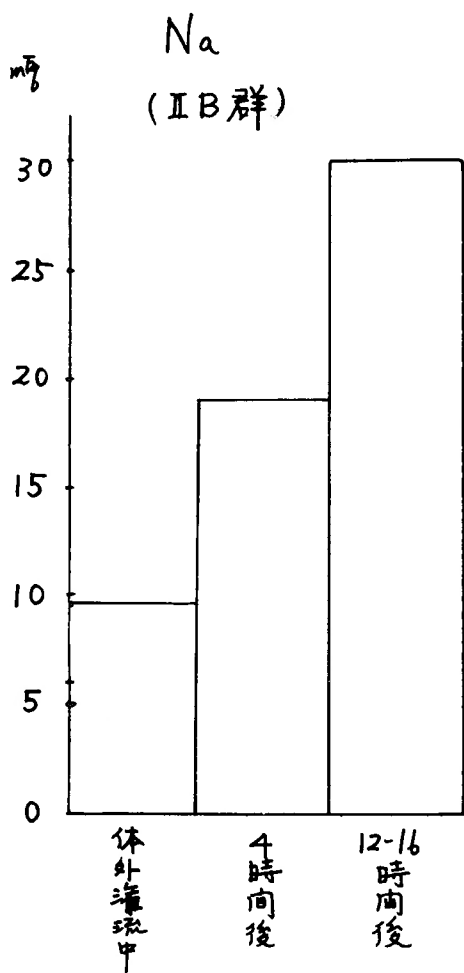


図 10 d

6) 以上の事実から充填血中に予めマンニトールを添加して体外循環を行なうことは極めて合理的と考えられる。

稿を終るに当たり、マンニトールを提供された森下製薬に対し謝意を表する。

文 献

- 1) Berman, L.B., L.L. Smith, G.D. Chisholm and R.E. Weston : Mannitol and renal function in cardiovascular surgery. Arch. Surg., 88, 239, 1964.
- 2) Cheney, F.W., Jr., Rand, F.W. and Lincoln, J.R. : Mannitol induced diuresis—Its effect on serum and urine sodium concentration. Arch.

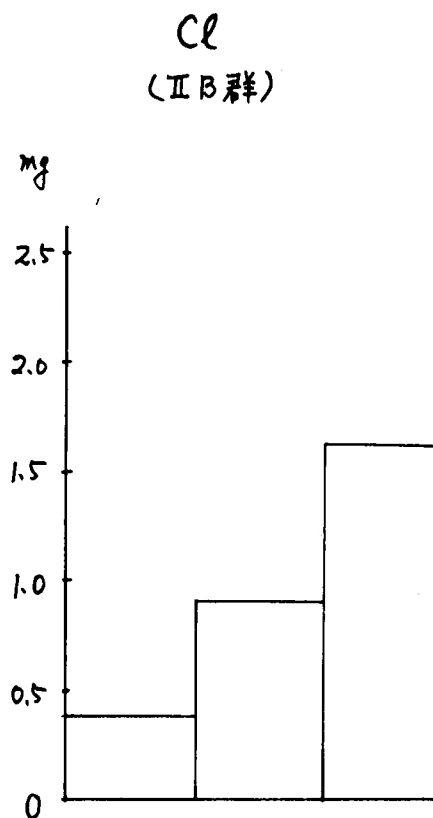


図 10 e

Surg., 88 : 197, 1964.

- 3) Hallwachs, O. : Klinische Untersuchungen über die Mannitol-Diurese an Gesunden und postoperativen Patienten. Klin. Wschr., 43 : 546, 1965.
- 4) Lillien, O. M., St. G. Jones and C.B. Mueller : The mechanism of mannitol diuresis. Surg. Gynec. Obst., 117 : 281, 1963.
- 5) Pearce, C. W. and Greech, O., Jr. : Effects of increased osmolarity on hemolysis in extracorporeal circuits. S. Forum, 14L, 105, 1963.
- 6) Porter, G.A., Sutherland, D.W., McCord, C.W., Starr, A., Griswold, H. E. and Kimsey, J. : Prevention of excess hemolysis during cardiopulmonary bypass by the use of mannitol. Circulation, 27 : 824, 1963.
- 7) Powers, S. R., Boba, A., Hostnik, W. and Stein, A. : Prevention of postoperative acute

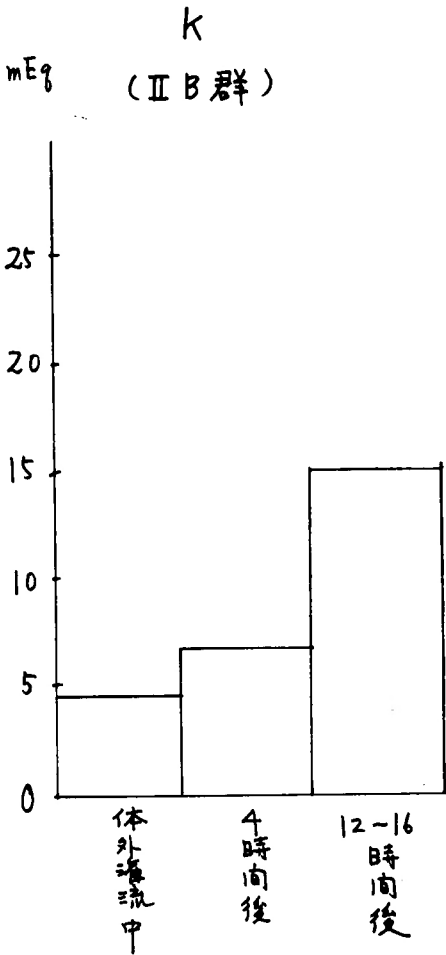


図 10 f

renal failure with mannitol in 100 cases. *Surgery*, **55** : 15, 1964.

- 8) Smith, M. L., Beiman, L. B. and Chisholm, G. D. : Effect of mannitol renal function during cardiovascular surgery. *S. Forum*, **14** : 103, 1963.
- 9) Trimble, A. S., Hait, M. R., Osborn, J. J. and Gerbode, F. : Mannitol and extracorporeal circulation. *J. Thoracic and Cardiovasc. Surg.*, **49** : 307, 1965.
- 10) Yeh, T. J., Brackney, E. L., Hall, D. P. and Ellison, R. G. : Renal complications of open heart surgery : Predisposing factors, prevention and management. *J. Thoracic and Cardiovasc. Surg.*, **47** : 79, 1964.