

〔泌尿紀要 5 卷 3 号〕
昭和34年 3 月

慈大式人工腎臓「Blood Cleaner」の研究

第三報

—正常犬及び尿毒症犬に於ける実験的研究—

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室 (主任 南 武教授)

副 手 三 木 信 男

Studies on the Newly Devised Jikeikai Artificial Kidney (Blood Cleaner)

Report 3 : The Experimental Studies on Normal Dogs and Uremic Dogs

Nobuo MIKI, M. D.

From the Department of Urology, Tokyo Jikeikai School of Medicine

(Director : Prof. T. Minami)

The author carried out the experiments with the newly devised Jikeikai Artificial Kidney (Blood Cleaner) 2 times on normal dogs and 4 times on uremic dogs. These have the purpose that the apparatus is applied to animals safely and to decide the efficiency and the conditions for removal of nonprotein nitrogen from the blood. The apparatus was used in these experiments, namely a modified type of Blood Cleaner, devised by one of our members, Dr. Kushimoto, and that the principle is applied to Electro-dialysis technique by direct current. The dialyzing surface area is only 33cm² and the membrane is made of cellophane.

I think that the apparatus will be used clinically in the near future. Principal results were summarized as follows.

- 1) This apparatus permitted safe application to animals for a maximum time of 4 hours.
- 2) The efficiency of this apparatus, consisted in the capacity to remove about 10mg/dl nonprotein nitrogen hourly on uremic dogs (17~20kg).
- 3) It was possible to increase to 20~30Volt (potential gradient 4.3~6.6Volt/cm) and to 1000 mA current (current density 30mA/cm²)
- 4) Adequate blood flow was 100~200cc/min.
- 5) Bath fluid amounts to about 4 l during dialysis of 3 hours.
- 6) Bath fluid pH was possible to adjust 7.4 always by adding NaH₂PO₄.
- 7) Leucocytes and thrombocytes decreased, and mononuclear leucocytes increased on hemogram during dialysis.
- 8) Blood pH did not show any change, but blood CO₂ content decreased after dialysis.
- 9) Heparin Dose It was possible to prevent clotting and hemolysis by giving initially 3mg/kg of Heparin intravenously and additional 2mg/kg hourly.

目 次

第一章：緒言
第二章：慈大式人工腎臓「Blood Cleaner」の概要、並びにこれ迄の基礎的研究について
第三章：実験に使用せる装置
第四章：実験方法及び実験成績
第一節 使用せる灌流液
第二節 装置の組立
第三節 装置の消毒
第四節 動物への装着方法
第五節 血液化学の測定方法
第六節 正常犬の透析
第七節 尿毒症犬の透析
第五章：総括および考察
第六章：結論

第一章 緒 言

人工腎臓の研究は、1913年にAbel, Rowntree, 及び Turner¹⁾ 等により企てられ、collodion 管を半透膜として、これに動物の血液を灌流し、ガラス管の中に、0.6%の食塩水を入れたものを透析液として、血液から Salicylate を除いたのが最初である。此の装置は当初は Vivi diffusion の名で呼ばれていたが其の後 Abel が Artificial kidney と命名した。透析膜としては、動物の膀胱膜や腸管の漿膜^{2) 3) 4)} を用いた透析装置や、動物の腹膜^{5) 6)} を半透膜とした装置があり、血液凝固防止剤としては、Hirudin¹⁾ が用いられていた。人工腎臓の完成には、血液凝固防止剤と、透析膜が問題であつたが、セロファン管と、Heparin が出現し、第一の隘路がひらかれた。すなわち Thalhimer⁷⁾ (1937) は、精製 Heparin で凝固を防止し、かつ初めてセロファン管を透析膜として用いて、腎臓犬で3～4時間に700 mgの尿素窒素を除くことが出来た。臨床的に用いる人工腎臓は、オランダの Kolff⁸⁾ が完成したものが最初である。それ以後今日迄、種々の型式の人工腎臓が考案されている。Murray⁹⁾ (1947), Nils Alwall¹⁰⁾ (1947), MacLean¹¹⁾ (1948), Skeggs 及び Leonards (1948) からも同様の新装置あるいはその改良型を発表しており、Muirhead¹³⁾ (1948) のイオン交換樹脂

を用いた方法の考案、Venatta¹⁴⁾ (1949), Grollman¹⁵⁾ (1949), Fischman¹⁶⁾ (1949), Merrill¹⁷⁾ (1950), Rosenak¹⁸⁾ (1951) 等の研究及び臨床的応用が発表されている。他方我が国に於ては渋沢¹⁹⁾ (1954) らが Skeggs 型の改良装置で、臨床例を発表したのが最初であり、ついで稲生²⁰⁾ (1956) らの報告がある。

これら従来の人工腎臓の原理は周知の如く、半透膜に於ける Donnan の膜平衡の原理を応用し、純物理的透析作用によつて、その濃度勾配から有害物の排除を目的とし、あるいは水分、電解質代謝の調整を行わんとするものである。これらは何れも、膨大な装置と多額の費用を要し、又患者に対する経済的、身体的負担も少くなかつた。著者の教室に於ても、昭和31年以來南教授指導の下に、人工腎臓の研究に着手し、以上の欠点に対して痛切に装置の改善の必要性を認めていた処、当教室客員久志本²¹⁾ は、従来の人工腎臓と全くその原理を異にし、直流電気を利用する新方式人工腎臓を考案し、これを慈大式人工腎臓「Blood Cleaner」と命名した。著者は本装置を正常犬及び尿毒症犬に応用し、有意義な結果を得たので報告する。

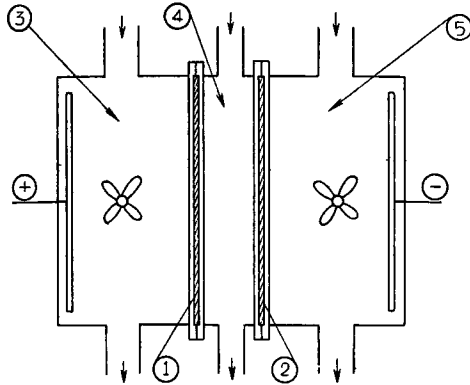
第二章 慈大式人工腎臓「Blood Cleaner」の概要並びにこれ迄の基礎的研究について

本研究に使用した人工腎臓は、従来の人工腎臓とはその機構を全く異にした劃期的なものである。腎臓に於ける尿生成機構は、云うまでもなく限外濾過作用であり、人工腎臓に於ける有害物質除去の機構とはその趣きを全く異にするもので、現今の装置を人工腎臓と呼ぶことは、明らかに不適當である。此の意味から本装置は、血液浄化装置「Blood Cleaner」なる名を入れて、慈大式人工腎臓「Blood Cleaner」とした。

Blood Cleaner の原理：本装置は体外循環回路に電気透析装置を設けて、これにより主として電解質は電解内のイオンの易動により、非電解質は電気滲透流によつて透析除去される。此の除去速度は電解質、非電解質を問わず電極間の電位勾配により、自由に制禦することが可能で、此の事は慈大式の大きな特徴の一つである。

第1図は久志本による原理図である。

第1図 Blood Cleaner の原理図



①及び②はセロファン紙を用いた透析膜で、これにより③④⑤の三槽に区割されている。③及び⑤は灌流液槽で、電極攪拌器及び電解液の出入口等を有する。④は血液透析槽で、動物の動脈側導管と結合する血液入口及び血液出口を有している。此の様に動物の血液の体外循環を行いながら、③⑤に正常血液と略同一組成の電解液をマリオット装置で滴下し、電極間に直流電流を通ずれば、主に血液中の有害物質の除去、並びに水分及び電解質の調節が可能となる。本装置を用いた *in vitro* の基礎的研究は、当教室の細部²⁰⁾によつて行われた。その結果電解質平衡並びに pH の自動調節が可能となり、僅かな透析面積でも、確実に Urea N., 及び N. P. N. 等の如き有害物質を除去することが出来、実施上必要な諸条件が明かとなった。

第三章 実験に使用せる装置

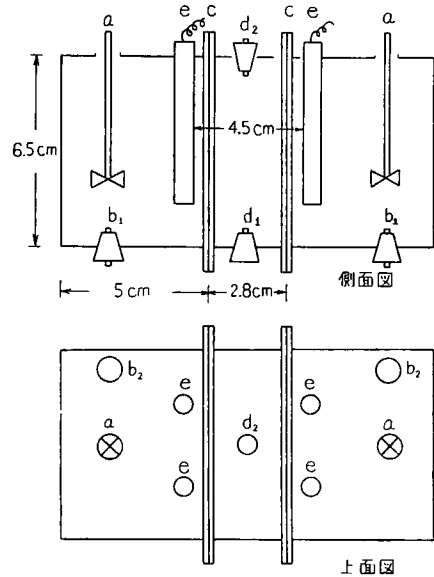
使用材料：電極は炭素電極を使用した。透析容器は、アクリライトを用いて作製した。然しシリコン加

第1表 B型装置の大きさ

	B 型		
	直径	長さ	数
炭 素 棒 電 極	0.8cm	6cm	2 コ
電 極 間 距 離	4.5 cm		
透 析 表 面 積	33 cm ²		
血 液 槽 内 容 積	93 cm ³		
灌 流 液 槽 内 容 積	165 cm ³		

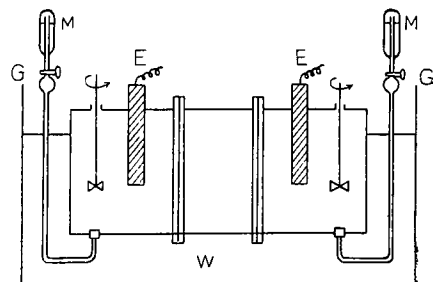
工が容易であるという面から見て、ガラス製が良いと思う。透析膜には、無処置の規格 No. 300 のセロファン紙を使用した。攪拌器は直流モーター（3 V）にて両灌流液槽内の攪拌を行い、これにより分極並びにイオンの偏在を防止した。整流器は最初は Tunger

第2図 B型装置の設計図



- a : 攪拌棒
- b₁ : 灌流液入口
- b₂ : 灌流液出口
- c セロファン膜
- d₁ : 血液入口
- d₂ : 血液出口
- e . 炭素電極

第3図 B-Ⅲ型の略図



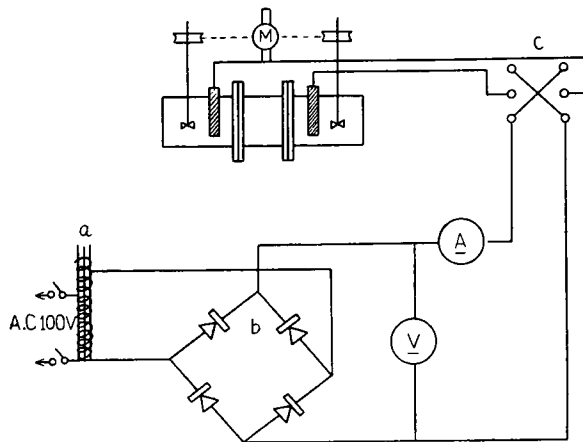
- G : ガラス製冷却槽
- W : 冷却用水
- M : マリオット瓶
- E . 炭素電極

rectifier（出力 24Volt）を使用した。後に述べる如き理由で Selen rectifier（140V. 4A）に改めた。変圧器は Slide regulator（0~130V. 5A）を使用した。冷却槽はガラス製の容器を使用し此の中に透析装置を入れて、周囲を流水で冷却した。本実験には第

1 表及び第 2 図に示した如き、B型を使用した。

これを更にガラス製の冷却槽に入れたものが、第 3 図に示した B-Ⅲ型である。実施に当つて配線は、第 4 図に示した様に行つた。

第 4 図 本装置の配線図



- a Slide regulator (0~130V, 5A)
- b Tungen rectifier (24V) 又は Selen rectifier (140V, 4A)
- C : commutator
- A : D. C 10A
- V D. C 100V
- M Motor (3V)

第四章 実験方法及び実験成績

第一節 使用せる灌流液

本実験に用いた灌流液は、第 2 表に示した如き、電解質濃度のものを使用した。滲透圧は Glucose によ

り 307.4 mOs/L に保ち、pH は NaH_2PO_4 により 7.4 に調節し、 CO_2 ガス bubbling は行わなかつた。灌流液補給はマリョット瓶を用いて、両灌流液槽に平等に補給した。

第 2 表 灌流液の各種電解質濃度

	Gm/L	mEq/L							mOs/L
		Na'	K'	Ca''	Mg''	Cl'	HCO_3'	$\text{H}_2\text{PO}_4'$	計
NaCl	5.8	98.6				98.6			197.2
KCl	0.32		4.2			4.2			8.4
CaCl_2	0.20			3.6		3.6			5.4
MgCl_2	0.15				3.2	3.2			4.8
NaHCO_3	2.5	30.0					30.0		60.0
NaH_2PO_4	0.24	1.92						1.92	3.84
Glucose	5.0								27.75
合 計	mEq/L	130.5	4.2	3.6	3.2	109.0	30.0	1.92	307.4

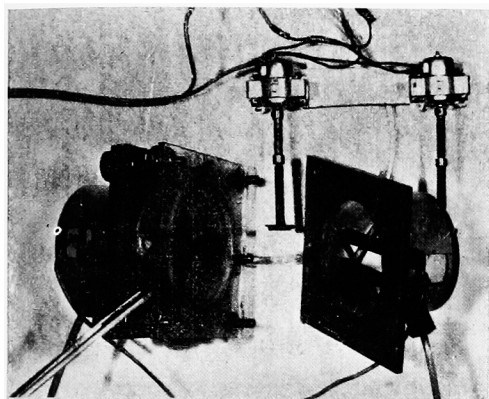
第二節 装置の組立

第 5 図及び第 6 図に示した如く、中央の透析槽と両側の灌流液槽の間に、セロファン紙を置きその両側に 2 枚のゴムパツキンを入れ、8 カ所をネジで締めれば

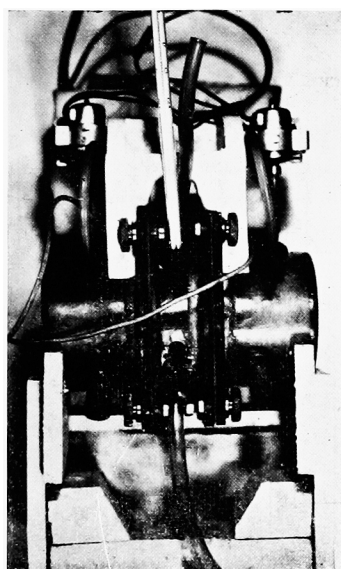
組立は終る。尚、動脈側ビニール導管には流量計（木本式）を付けた。

第三節 装置の消毒

ビニール製の血液導管及びカニューレは、全部煮沸



第5図 分解したところ



第6図 組立てたところ（側面）

消毒し、装置の透析槽及び、流量計は70%アルコールを通して消毒した。更に使用前には血液導管よりRinger氏液を注入して洗滌した。

第四節 動物への装着方法

実験動物は Nembutal 静脈麻酔を行い、透析開始前に血液凝固阻止剤 Heparin を、毎 kg 1.0 乃至 3.0 mg を静脈注射し、後、1時間毎に毎 kg 1.0 乃至 2.0 mg ずつ追加した。1側の股動脈、股静脈にカニユーレを挿入して、動脈圧により血液が流量計を通じて装置に導かれ、透析されて静脈へかえる様にした。猶、予め体外循環回路は5%ブドウ糖（250 cc）を用いて充満させておいた。

第五節 血液化学の測定方法

血液化学の測定は、次の如き方法によつて測定した。血漿の Na, K, Ca の測定は Flamephotometer（日立 FPF-II 型）により、血液 N. P. N. は Kjeldahl Nessler 法により、血漿 Cl は Schales & Schales 法により夫々測定した。血液 CO₂ 含量の測定には Natelson 微量ガス分析器を使用し、pH の測定は pH meter（硝子電極直読式 日立 EHM-I 型）によつて行つた。

第六節 正常犬の透析

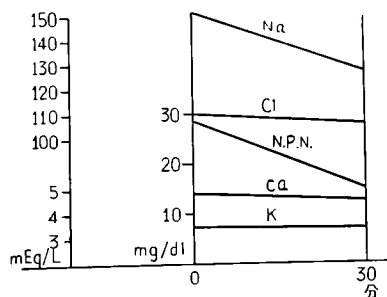
第四節に於て述べた方法により、本装置を正常犬二頭に応用し、透析が安全に実施出来るかどうか、又電流、電圧、その他種々の条件を研究する為に本実験を行つた。

実験(I) 体重 21 kg の雄犬に本装置を応用し30分間の透析を行つた。術前処置は何等施行せず、麻酔は Nembutal 静脈麻酔（毎 kg 0.5cc 合計 10cc）を行つた。Heparin は透析開始直前 20 mg を静注し、カニユーレ等には 7 mg を注入し、補液には Ringer 氏液 500 cc と Dextran 250 cc を使用した。電極の切換えは15分毎に行つた。

第3表 実験(I)の透析条件

時 間 (分)	0	15	30
電圧 Volt	12	12	12
電流 mA	1000	1100	1100
血液 pH	7.8		7.4
血液 CO ₂ 含量	42.7		35.0

第7図 実験(I)の透析成績



実験成績：第3表及び第7図に示す如く、電圧 12 Volt、電流約 1000 mA で30分間の透析を行つて次の如き成績をえた。血中の N. P. N. は 28.5mg/dl より 15.0 mg/dl に低下し、同時に血漿Na は 152.2

mEq/L より 127.5 mEq/L に、また K は 3.52 mEq/L より 3.34 mEq/L に、Cl は 110.2 mEq/L より 106.1 mEq/L に低下した。Ca は 4.86 mEq/L より 4.51 mEq/L に低下し、血液 pH は 7.8 より 7.4 に変化し、血液 CO₂ 含量は 42.7 vol% より 35.0 vol% に低下した。血液流量毎分 50 cc 位で 30 分間透析を行つたところ、急に流量が低下した。これは静脈側カニューレに凝血が充満したためであつた。今回の実験から次の点が明かとなつた。Heparin は透析によつてぬける¹¹⁾ものであるから、毎 kg 1 mg では少なく、むしろ稍、過剰気味に投与した方が良く考えた。

血中 N. P. N. の低下と共に、Na, K, Cl, Ca 等の電解質濃度の減少を來たしたのは、使用した灌流液の滴下速度が少かつた為であり、又血液 CO₂ 含量と血液 pH が低下したのは、灌流液の電気分解のため、陽極に於ける炭酸ガス発生によるものと思う。実験後

も犬は元気であつた。

実験(Ⅱ) 体重 15kg の雌犬を使用し 2 時間の透析を行つた結果次の如き成績を得た。麻酔は前回と同様に行い、Heparin は透析前毎 kg 2mg (30mg) 静注し、透析開始後 1 時間毎に毎 kg 1mg 追加した。猶、カニューレ及び流量計には 15mg 注入した。

使用した装置は B-Ⅲ型であるが、実験(Ⅰ)の結果から次の諸点を改良した。(1)セロファン膜が血圧のために膨隆して、そのため電極に接触することがあるので、今回から電極とセロファン膜の間で、セロファン膜のすぐ外側に、アクリル樹脂の十字型の枠を設けることにした。(2)実験(Ⅰ)で攪拌プロペラの廻転の調子が悪かつたので、Tunger rectifier の代りに Selen rectifier を設け、これにトランスを付けて、攪拌プロペラだけを廻転させることに改めた。電極切換えは 10 分毎に行い、灌流液の滴下速度は毎秒 2 滴とした。

第 4 表 実験(Ⅱ)の透析条件

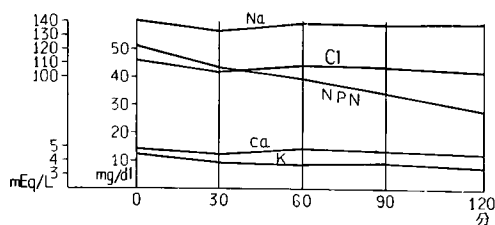
時 間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電圧 Volt	17	16	18	18			18	18			17	17	18
電流 mA	1000	1000	800	800			900	1000			900	900	1000
冷却槽温度 °C	24	24	24	24			24	24			24	24	25
透析槽温度 °C	37	37	38	38			40	39			39	39	40
血液流量 cc/分	50	60	100				100			125	125	100	100
血液 pH	7.4		7.4	7.4			7.4			7.4		7.4	7.4

実験成績：第 4 表 及び 第 8 図 に示した 如く、電圧 17~18 Volt、電流 800~1000 mA で 2 時間の透析に成功した。血中 N. P. N. は 51.3 mg/dl より 1 時間の透析で 39.2 mg/dl となり、2 時間では 27.5 mg/dl に低下した。Na, K, Cl, Ca 等の血漿電解質は、2 時間の透析で図に示した如く、著しい変化を示さなかつた。透析槽内の温度上昇は、最高 40°C であつた。血液 pH は常に 7.4 を示し、血液流量は大体毎分 100

cc を保つことが出来たが、静脈側カニューレに凝血らしきものが発生したので、これを除去する為に途中 2 回(合計約 10 分)透析を中断した。実験後も犬は元気であつた。

実験(Ⅱ)に於ては実験(Ⅰ)の結果から、灌流液の滴下速度を毎秒 2 滴に改めた為、第 8 図に見られる如く、電解質濃度の減少は來たさなかつた。正常犬としては透析前の N. P. N. が 51.3 mg/dl と比較的に高いのは、約 3 ヶ月前異種輸血(A. B 型 150 cc)を行つて、従来の人工腎臓の実験を行つたことがある為である。今回は総量 60 mg の Heparin を使用したにも拘らず、静脈側カニューレに凝血の発生を見たのは、やはり Heparin が透析によつて相当失われる為と思う。細部²²⁾の報告によれば、尿毒症患者により瀉血した血液で実験を行い、溶血、凝血共に全くなかつたのは、過剰の Heparin 使用の為と思われる。

第 8 図 実験(Ⅱ)の透析成績



第七節 尿毒症犬の透析

第六節に述べた如く、正常犬2回の実験で本装置による透析が、安全に実施出来ることが判明したので、更に犬3頭に実験の尿毒症を起させ、本装置を応用し、合計4回の透析を行い、主として血中 N.P.N. の低下を目標に、本装置の効率の向上のための諸条件について研究し、併せて透析前後に於ける血液所見の変化について観察した。

実験(Ⅲ) 体重20kg の雄犬1頭を使用し、Nem-butal 静脈麻酔により、両側尿管を結紮した。結紮して48時間後に本装置を応用し、4時間の透析を行った。両側尿管結紮前の血液化学的所見は、Na 146.3 mEq/L, K 4.51 mEq/L, Ca 4.79 mEq/L, Cl 110.5 mEq/L, 血液 CO₂ 含量 32.6 Vol%, N.P.N. 51.5 mg/dl で結紮24時間後には、血中 N. P. N. は 115.1 mg/dl に上昇し、約48時間後には 167.7 mg/dl に上昇した。犬はかなり口渇を訴えていたが、意外に元気であつた。透析装置は前回と同じ B-Ⅲ型を使用し、麻酔は Nembutal (7cc) を静脈注射した。体外循環回路は 5 %Glucose を 250 cc 充填しておく他、特に追加せず、Heparin は透析開始時に50mg 静注し、カニューレ等に 25 mg 注入し、後1時間毎に 25 mg 追加した(計 150 mg) 猶、透析開始時と、2時間目、4時間目の3回にわたり、静脈側導管より採血し、電気透析の血液所見に及ぼす影響について観察した。電極切換えは10分毎に行つた。

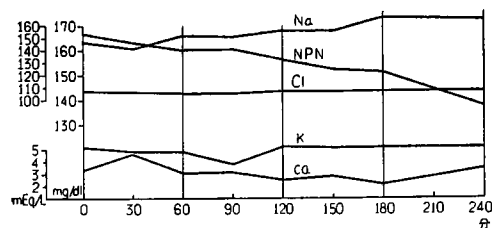
実験成績：第5表及び第9図に示した如く、電圧は 16~18 Volt, 電流は 600~800 mA で、4時間の透析を行つた。その結果血中 N.P.N. は、167.7mg/dl から 137.9 mg/dl と約 30 mg/dl 減少した。血漿電解質は Na が 147.7 mEq/L より 163.9 mEq/L に増加したほか、K, Cl, Ca 等には、著しい変化は見られなかつた。血液 pH は透析により殆んど変化しなかつたが、血液 CO₂ 含量は透析開始時 29.3 Vol% より4時間で 19.1 Vol%に低下した。凝血の発生は殆んど見られなかつた。透析後も犬は比較的元気であつた。今回の実験で血中 N.P.N. の除去量が、4時間で約 30 mg/dl と比較的少なかつたが、この原因としては、電極に使用した炭素棒の接触不良の為に、予期した 1000 mA の電流が得られなかつた為と思われた。

4時間の透析による血液所見の変化は、第6表に示した如く、赤血球数及び血色素は大きく変化しなかつたが、白血球数及び血小板数は、透析により著しく減

第5表 実験(Ⅲ)の透析条件

時 間 (分)	電圧 Volt	電流 mA	冷却槽温度 °C	透析槽温度 °C	血液流量 cc/分	血液 pH	血液 CO ₂ 含量
0	18	600	24	36	200	7.5	29.3
10	17	650	24	37	200		
20	17	650	24	37	225		
30	18	600	24	37	150	7.4	
40	16	600	24	38	150		
50	16	600	24	38	150		
60	17	600	25	38	150	7.5	23.4
70	17	650	25	38	150		
80	16	650	25	39	150		
90	17	650	25	39	200		
100	17	700	25	39	200		
110	17	700	26	39	200	7.4	20.1
120	17	700	26	39	200		
130	16	700	26	39	170		
140	16	700	27	39	150		
150	17	700	24	40	150		
160	17	600	24	40	175		
170	17	800	23	40	175		
180	18	600	23	40	175	7.5	
190	16	600	23	40	175		
200	16	600	23	40	175		
210	16	600	23	40	200		
220	16	600	23	40	200		
230	18	600	23	40	200		
240	18	600	23	40	175	7.5	19.1

第9図 実験（Ⅲ）の透析成績



第6表 実験（Ⅲ）の血液所見の変化

種類	時間 透析開始時	2 時間	4 時間
赤血球数	450×10 ⁴	362×10 ⁴	410×10 ⁴
白血球数	21800	9100	14000
血色素(ザリー)	68%	65%	64%
血小板数	189000	123080	127100

少した。又白血球百分率については、第7表に示した如く、桿状核白血球及びリンパ球が増加し、好酸球と単球が減少した。即ち、核左方移動を示す他、Schilling のいわゆる三相変化の何れも示さなかつた。

第7表 実験（Ⅲ）の白血球百分率の変化

種類 時間	好中球 桿状核	好中球 分葉核	好酸球	好塩基球	単球	リンパ球
透析開始時	7	75	3	0	3	12
2 時間	5	31	0	0	0	64
4 時間	14	62	0	0	2	22

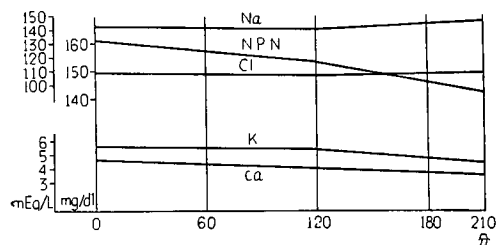
実験（Ⅳ） 体重 17.5kg の雄犬1頭を使用し、実験（Ⅲ）に於て述べた如き、両側尿管結紮術を施行し、48時間後に本装置による、3時間30分の透析を行った。両側尿管結紮前の血中 N.P.N. は 30.5mg/dl で、24時間後には 79.7 mg/dl に上昇し、48時間後には、更に 161.2 mg/dl と上昇した。Heparin は、透析開始時 50mg 静注し、カニユーレ等に 20mg 注入し、透析中は1時間毎に 25 mg ずつ追加した（計 145mg） 体外循環回路には 5 % Glucose を充し、今回は電極の切換えを30分毎に行つてみた。血液検査は透析開始時と2時間目の2回静脈側導管より採血してこれを調べた。

実験成績：第8表及び第10図に示す如く、3時間30分の透析で血中 N.P.N. は 161.2 mg/dl より 142.5

第8表 実験（Ⅳ）の透析条件

時 間 (分)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210
電 圧 Volt	18	18	17	16	16	16	16	16	16	16	16	16	18	22	22
電 流 mA	600	600	600	600	500	400	400	400	300	400	400	400	300	280	600
冷却槽温度 °C	23	23	24	25	23	23	23	23	23	23	23	23	22	20	23
透析槽温度 °C	37	36	38	40	41	40	42	43	42	40	41	40	41	42	45
血液流量 cc/分	50	50	50	50	75	50	50	50	50	70	50	50	50	50	150
血 液 pH	7.48				7.5				7.49						7.5
血液 CO ₂ 含量	26.0														22.4

第10図 実験（Ⅳ）の透析成績



mg/dl に低下した。血漿電解質濃度は著しい変化を示さず、血液 pH もほぼ安定していたが、血液 CO₂ 含量は、透析開始時 26.0Vol% より、3時間30分で 22.4Vol% に減少した。透析開始後1時間頃より、電流の低下が見られ、3時間後には更に低下し、300mA となつたので、現在使用の Tunger rectifier では充分調整出来ないと考え、一応電流を遮断し別の Tunger rectifier（電流調整可能）に変更した。その間

約1時間15分体外循環は行っていたが、電気透析は中止しておいた。Rectifier 交換後電流を 600~1000mA に上昇させたところ、透析槽内温度が急激に上昇（45°C）した。そこで血液導管を冷却し、流量を毎分 150 cc に上げたところ、セロファン膜が破れたので実験を中止した。透析槽内には凝血塊が見られた。本実験で血中 N.P.N. の除去率も悪く、且つ凝血の発生を見たのは、電流の強さが弱かったことと、血液量が毎分 50 cc と少なかつた為に、血液槽内の温度上昇を来たし、凝血塊を発生せしめたものと思う。

透析中の血液検査所見は、第9表及び第10表に示した如く、実験（Ⅲ）の結果と同様に、赤血球数、血色素は殆んど変化しなかつたが、白血球数は著明に減少した。白血球百分率では、桿状核、及びリンパ球の増加、単球の減少が見られた。

第9表 実験（Ⅳ）の血液所見の変化

種類	時間	透析開始時	2 時 間
赤 血 球 数		469×10 ⁴	474×10 ⁴
白 血 球 数		22,000	12,400
血色素（ザーリ）		75%	80%

第10表 実験（Ⅳ）の白血球百分率の変化

時間	種 類		好酸球	好塩基球	単球	リンパ球
	好 中 球	桿状核				
透析開始時	6	76	0	0	3	10
2 時間	19	69	0	0	1	13

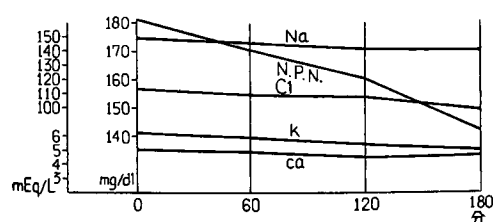
実験（Ⅴ） 実験（Ⅳ）で3時間30分の透析を行つた雄犬（17.5kg）に対し、24時間後に再び本装置による、3時間の透析を行つた。Heparin は最初 25mg 静注し、カニユーレ等に 10mg 注入し、透析開始後は1時間毎に 25mg ずつ追加した（計 85 mg）麻酔は犬が前日の実験で比較的弱つていたので、エーテルの Open drop method で行つた。体外循環回路は 5% Glucose (250cc) を充たし、電極切換えは15分毎に行つた。灌流液補給量は毎秒 2 滴とし3時間の透析で約 4 立を必要とした。

実験成績：今回透析に使用した犬は、前日に3時間30分の透析を行い、凝血塊発生という悪条件の為、透析前は相当弱つていたが、透析開始後1時間目には、非常に元気を回復し大声で唸り出した。然し透析3時間で呼吸不正となり、顔貌苦悶状となつたので、透析を中止した。猶、透析終了後間もなく犬は死亡した。第11表及び第11図に示した如く、今回は電圧 24~30

第11表 実験（Ⅴ）の透析条件

時 間 (分)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
電圧 Volt	30	32	34	20	36	26	26	24	24	26	26	26	24
電流 mA	1000	1000	1000	1000	1000	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200
冷却槽温度 °C	23	24	25	26	26	26	25	27	27	27	27	27	27
透析槽温度 °C	37	37	37	37	37	37	37	37	38	38	38	38	38
血液流量 cc/分	100	100	80	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
血液 pH	7.50				7.45				7.50				7.45
血液 CO ₂ 含量	32.1												20.5

第11図 実験（Ⅴ）の透析成績



Volt, 電流 1000~1200 mA を保ち、血液流量も常に毎分 90~100 cc で透析された。透析槽内の温度上昇も、38°C 以上には上らず、犬は結果的には死亡したが、透析の条件としては、全てが適当なものであつた。従つて血中 N.P.N. も透析前 181.1mg/dl のものが1時間で 170.5mg/dl に、2時間で 160.6mg/dl、更に3時間で 142.5mg/dl、と合計 38.6mg/dl を除

くことが出来た。血漿電解質も3時間で、Kが6.2 mEq/L から 5.0mEq/L, Na は 149.1mEq/L から 142.5mEq/L に低下し、夫々正常範囲に戻り、Ca, Cl 等は夫々透析により大きく変化しなかつた。血液 pH は透析前の 7.50 から 7.45 と僅かに低下し、血液 CO₂ 含量は 32.1Vol% より 20.5Vol% に低下した

透析槽内の凝血発生は、二枚のセロファン膜の内面に、極く少量認めのみであつた。従つて犬の死亡原因は恐らく、実験（Ⅳ）に於ける透析槽内の凝血塊の発生、温度上昇（45℃）の為に、犬が透析前極度に衰弱しており、2回目の透析が心臓の負担を更に増加し、死に到らしめたものと思う。

実験（Ⅵ） 体重17.0kg の雄犬1頭を使用し、これに実験（Ⅲ）で述べたと同様に、両側尿管結紮術を施行し、48時間後に本装置により3時間の透析を行った。尿管結紮術施行前の血液 N.P.N. は 28.7 mg/dl で、48時間後には 134.9mg/dl に上昇した。Heparin は最初 50mg 静注し、カニューレ等に 10 mg 注入し、透析中は1時間毎に 30mg ずつ追加した（計 120mg）灌流液補給速度及び総量は、実験（Ⅴ）と同様に行つたが、今回は後述の如き理由から、灌流液処方中の Ca Cl₂ を半減した。電極切換え

は15分毎に行つた。透析開始後1時間半頃より、犬が著明な戦慄を示したので、ピタカンファー 2 本 静注し、5%ブドウ糖 400 cc の補液を追加した。1時間45分の時に、呼吸に異常が見られたので、体外循環を一時遮断し、45分後に再開した。3時間というのは、実際に電気透析を行つた正味の時間である。

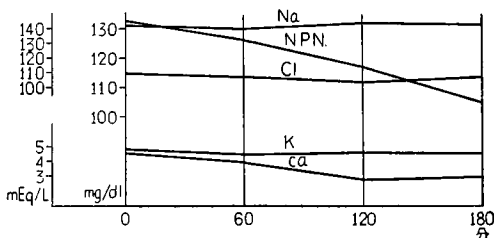
実験成績：今回の実験では、第12表及び第12図に示す如く電圧は 20~22Volt に、電流は殆んど 1000mA に保つことが出来た。

透析槽内の温度上昇は、最高 39℃ に抑えることが出来た。血液流量は毎分 120~200 cc の間であつた。血中 N.P.N. は透析前 134.9mg/dl より、1時間後には 126.5mg/dl に、2時間後には 117.5mg/dl に、3時間目には 105.6mg/dl に減少した。すなわち3時間の透析で 29.3mg/dl の N.P.N. を除くことが出来た。血漿電解質はCa が透析前 4.0mEq/L より 3.0mEq/L に低下した他、著しい変化は見られなかつた。血漿 Ca 濃度が低下したのは、灌流液の Ca 濃度が今回は半減していた為と思う。血液 pH は殆んど変化が見られなかつたが、血液 CO₂ 含量は3時間の透析で、31.49Vol% より 20.12 Vol% に低下した。今回灌流液の Ca 濃度を半減した理由は、血液

第12表 実験（Ⅵ）の透析条件

時 間 (分)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
電 圧 Volt	22	22	22	22	22	22	22	20	20	20	20	20	20
電 流 mA	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	950	1000	1000	1000	1000	1000
冷却槽温度 °C	27	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
透析槽温度 °C	36	38	38	38	38	38	38	38	39	39	39	39	39
血液流量 cc/分	50~ 100	200	225	200	200	200	180	180	140	125	125	115	120
血 液 pH	7.39				7.4				7.4				7.4
血液 CO ₂ 含量	31.49								25.33				20.12

第12図 実験（Ⅵ）の透析成績



CO₂ 含量が毎回著明に減少するので、灌流液の Ca イオンを減らして、Ca CO₃ の発生を予防する為であつた。今回は Heparin の投与量も多く、3時間で 120mg 使用した。このためか透析終了後、透析槽のセロファン膜二面の内、一面のみに極く少量の凝血を見るのみであつた。透析終了後も犬は比較的元気であつた。以上4回の尿毒症犬の実験によつて、除去することの出来た血中 N.P.N. 量を比較すると、第13表の如くなる。

第13表 N.P.N. 除去量の比較

実験番号	体重 kg	透析時間 hour	N.P.N. 除去 量 mg/dl
(Ⅲ)	20.0	4	30.0
(Ⅳ)	17.5	3.5	18.7
(Ⅴ)	17.5	3	38.6
(Ⅵ)	17.0	3	29.3

第五章 総括および考按

以上述べた如く、正常犬2回、尿毒症犬4回の慈大式人工腎臓（Blood Cleaner）による電気透析の実験から、条件が適当であれば、有効且つ安全なる人工腎臓として、近い将来、必ず臨床的にも応用出来ることが暗示された。以下著者の経験からその適当な条件と、又本実験のみでは解決出来なかつた、諸問題について述べる。久志本²¹⁾によれば Blood Cleaner による物質の除去速度は、電位勾配のみに支配されるので、先ず第一に電圧と電流の強さが問題であるが、効率については、動物の生命に安全な範囲では、電圧 20~30Volt（電位勾配 4.4 Volt/cm~6.6Volt/cm）、電流の強さ 1000mA（電流密度 30.0 mA/cm²）位で透析を行う時は最も効率が良いと思う。

電極の切換えは、セロファン膜前後の帯電物質を除く為に、夫々10分、15分或は30分毎に行つたが、効率に対して最も適当な切換え時間は、目下研究中である。

透析槽内の血液の温度に関しては、抵抗体中に電流を通ずる結果、当然 Joule 熱の発生を来たして温度は上昇する。従つて装置の冷却は、常に透析実施上重要な問題の1つであつた。本実験に使用したB-Ⅲ型は、装置全体をガラス製の冷却槽に入れ、流水で冷却する極めて簡単なものであつたが、これでも或る程度の目的は達せられた。然しこの冷却方法は、将来更に改善する必要がある。血液温度上昇に影響を及ぼす因子の1つに、血液流量がある。従来的人工腎臓では、透析能率の点から見れば、VanSlyke²³⁾らのいうように、血中 N.P.N. の低下率と流量はほぼ平行するもので、生体に

悪影響のない限り、流量の多い方が望ましいが、限外汙過及び濃度勾配を、全く考慮していない本装置では、流量は効率に影響を及ぼさない。然し血液流量を毎分 50 cc 以下に低下させることは、冷却方法を余程改善しない限り、透析槽の温度上昇を来し、生体の体温、血漿蛋白、血球成分等への影響が考えられる。逆に血液流量を多くする時は、cardiac output を増加し、収縮期血圧が著明に増加する。又 Merrill¹⁷⁾によれば、毎分 200 cc 以上で長時間に亘る体外循環は、危険とされているので、本装置による適当な血液流量は、100~200 cc 位迄ということになる。

効率の点については、1時間に除去出来る血中 N.P.N. は、第13表に示した如く、条件さえ適当ならば 17~20kg の犬で、約 10mg/dl になる。従来的人工腎臓の効率をみると、Murray⁹⁾は左腎剔出と右尿管結紮を受けた犬で、1時間に約 5mg/dl の N.P.N. を除き、Skeggs¹²⁾は Skeggs 型的人工腎臓を利用して、両側腎剔出術を施行した犬で、平均1時間に 19.5mg/dl の尿素を除き、Venatta¹⁴⁾は Kolff 型を使用し、両側腎剔出術を施行した犬で、1時間平均 55.6mg/dl の N.P.N. を除いている。これらと比較すると、慈大式人工腎臓は、効率の点では従来的人工腎臓に劣るが、これは極めて小型（直径 6.5 cm、長さ 12.8 cm）なためであつて、これを2台或は3台直列又は並列に使用すれば、効率を2倍或は3倍とすることが出来る。

本実験に使用せる灌流液の処方は第2表に示した如きものである。灌流液の pH を透析中一定に維持する為に、従来多くの報告にある如き、^{17) 24) 26)} 5%又は10% CO₂ 含有酸素の灌流液内 bubbling は、行わなかつた。灌流液 pH は透析開始前に 1/10モル NaH₂PO₄ で、pH 7.4 となる様に調節しておいた。透析中血液 pH は殆んど変化しなかつたが、血液 CO₂ 含量は毎回著明に低下した。血液 CO₂ 含量が減少したのは、灌流液の電気分解のため、陽極に於ける炭酸ガス発生の結果で、陽極側の灌流液内の炭酸濃度が減少し、更に電極切換えの結

果、今度は反対側の灌流液内の炭酸が減少するので、現在の灌流液補給速度では、これを充分補うことが出来ず、その為に血液内の炭酸が灌流液槽に移行することとなつたものと思われる。此の点についても電気透析実施上重大な問題があるので、現在これを改善すべく、研究中である。また同時に電極に於て、酸素、水素、塩素等が発生するが、これらは何れも透析実施中術者及び実験動物に、直接の影響を与えることはなかつた。透析後血液電解質が正常範囲に戻り、且つ電解質濃度に不足を来たさないためには、灌流液は、マリネット瓶を使用し、毎秒2滴以上でよい。従つて3時間の透析に必要な灌流量は、約4立である。これもKolff型の100立²⁶⁾、Alwall型の500立¹⁰⁾、木本式の50立²⁰⁾に比べれば、極めて少量である。透析による血液所見の変化については、Mac Lean¹¹⁾は透析により白血球数の減少することを、初めて報告している。次いでDeleewおよびBlaustein²⁰⁾も人工腎臓による透析後に、白血球数が減少し、且つ血小板数の減少することを報告している。著者は実験(Ⅲ)および実験(Ⅳ)に於て、静脈側導管より採血して、透析による動物の血液所見を検査したが、第6表および第7表、第9表および第10表に示した如く、赤血球数および血色素については、透析により著しい変化は見られなかつた。併し、白血球数および血小板数は著明に減少した。著者は透析終了後の透析膜セロファン(Giemsa)染色を行つて鏡検したさい、確かに強拡大で相当数の白血球の附着を認めたが、透析面積が極めて小さい(33×2cm²)本装置に於ては、渋沢の報告にある如く²⁷⁾、白血球減少の原因を、セロファン膜への附着のみに帰することは出来ないのではないかと思う。末梢血液の白血球百分率については、第7表、第10表に示した如く、透析開始後4時間及び2時間で、著明な桿状核白血球の増加が見られる。すなわちこの核左方移動は、骨髓からの旺盛なる再生機能を示すものであろう。透析により循環血液中の白血球数が減少すると共に、好中球の減少或は増加、リンパ球の増加、単球の減少等が見られるが、これは

Schilling のいわゆる白血球像の三相変化のうち、何れにも相当しなかつた。文献上今日迄に著者が調べ得た処では、本研究の如き、電気透析式人工腎臓の報告は全くみられなかつた。ところが極く最近になつて、Francesco Sorrentino²⁸⁾ (1958年9月)による類似の研究報告に接した。これには詳細な記載がない為に充分な比較が出来なかつたが、本研究との主な相違点は次の通りである。(1)電極切換えを行っていない事。(2)灌流液補給を行っていない事。(3)使用電流が本装置の1000mA(電流密度30mA/cm²)に比較して、僅かに25~50mAである事。(4)使用血管は静脈を用いて動力として2台のポンプを使用している事等である。透析効率についての記載はないが、本実験の結果から考えて僅かに25~50mA(電流密度0.06~0.12mA/cm²)は、相当長時間透析せぬ限り、充分な効果は得られないと思われる。又25~50mA程度の弱電流を使用しているのは、静脈血を使用している為に、充分な流量が得られない事、電極切換えを行っていない事、灌流液補給量を定めていない事等によるものと思われる。

第六章 結 論

以上慈大式人工腎臓「Blood Cleaner」B-Ⅲ型を用いて、正常犬及び尿毒症犬に於ける、実験的研究を行つた結果、次の如き結論に到達した。

- 1) 本装置は実験動物に対して、安全に応用することが出来た。
- 2) 本装置の効率、条件が適当ならば、17~20kgの犬で、1時間約10mg/dlのN.P.N.を除き得た。
- 3) 本実験では電圧および電流の強さは、夫々20~30Volt(電位勾配4.4~6.6Vol/cm), 1000mA(電流密度30mA/cm²)まで、上昇させることが出来た。また電極の切換えは10分、15分或は30分毎に行つた。
- 4) 透析槽の温度上昇と、体外循環の生体に及ぼす危険を考慮すると、血液流量は毎分100~200cc迄が適當である。
- 5) 灌流液は3時間の透析でも、約4立で充分

である。

6) 灌流液の pH は NaH_2PO_4 で 7.4 に調節出来た。

7) 透析による血液所見の変化では、白血球数、血小板数の減少が見られ、且つ白血球百分率で桿状核白血球の増加が見られた。

8) 透析中血液 pH は殆んど変化しなかつたが血液 CO_2 含量は減少した。

9) Heparin の投与量は、最初毎 kg 3 mg, 透析中は 1 時間毎に 毎 kg 2 mg 追加する時は、殆んど完全に凝血の発生を防ぎ、且つ溶血の起ることもなかつた。

本論文の要旨は第75回成医学会総会、及び第 573 回外科集談会に於て発表した。

稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜つた恩師南教授に深甚なる謝意を表すると共に、終始御援助下さつた久志本助教授、及び御協力いただいた医局員諸先生に、深く感謝致します。

文 献

- 1) Abel, J. J., Rowntree, L. G. and Turner, B. B. J. Pharmacol. Experiment. Therap., **5** : 275-316, 1914.
- 2) Hass, G. Abelhaden's Handbuch der Biologischen Arbeits Methoden, **5** 717, 1935.
- 3) Van der Heyde, H. C. and W. Morse J. Lah. Clin. Med., **6** : 520, 1921.
- 4) Love, G. R. : Med. Rec., **98** : 649, 1920.
- 5) Nechles, H. Chinese J. Physiol., **1** 69-80, 1927.
- 6) Nyiri, W. : Arch. Exper. Path. und Pharmacol., **116** 117-124, 1926.
- 7) Thalhimer, W. : Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., **37** : 641-643, 1938.
- 8) Kolff, W. J. New ways of treating uremia, J. and A. Churchill, Ltd. London, 1947.
- 9) Murray, G., E. Delorme and N. Thomas Arch. Surg., **55** 505-522, 1947.
- 10) Alwall, N. : Acta Med. Scandinav., **128** 317-325, 1947.
- 11) MacLean, G., C. B. Ripstein, N. K. M. De Leeuw and G. G. Miller : Canad. Med. A. J., **58** : 427-429, 1948.
- 12) Skeggs, L. T. and J. R. Leonards Science, **108** 212-213, 1948.
- 13) Muirhead, E. E. and J. C. Venatta : Am. J. Med., **4** : 467, 1948.
- 14) Venatta, J. C., E. E. Muirhead and Grollman : Am. J. Physiol., **156** 443, 1949.
- 15) Grollman, A., E. E. Muirhead and J. Venatta. Am. J. Physiol., **157** 21-36 1949.
- 16) Firchman, A. P., I. G. Kroop and H. E. Leiter Am. J. Med., **7** 15-34, 1949.
- 17) Merrill, J. P., G. W. Thorn, C. W. Walter, E. J. Callahan, III. and L. H. Smith J. Clin. Invest., **29** 412-424, 1950.
- 18) Rosenak, S. S. and A. Saltzman Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **76** : 461-471, 1951.
- 19) 渋沢・小出来・丹後：手術，**8**：723-740，昭29。
- 20) 稻生・石井・豊島・市川・飯塚・平田：診療，**9**：50-64，昭31。
- 21) 久志本：泌尿紀要，**4**：509-512，昭33。
- 22) 細部：日泌尿会誌，**50**：昭34，掲載予定。
- 23) VanSlyke, D. D., Rhoads, C. P., Hiller, A. and Alving, A. Am. J. Physiol., **110** : 387, 1934.
- 24) Murphy, W. P., R. C. Swan, C. W. Walter, J. M. Weller, and J. P. Merrill J. Lab. Clin. Med., **40** : 436, 1952.
- 25) Kolff, J. W. Arch. Int. Med., **94** : 142-160, 1954.
- 26) De Leeuw, N. K. M., and Blaustein, A. Blood, **4** 653-660 (May) 1949.
- 27) 渋沢：第22回日本泌尿器科学会東部地方連合会演説。
- 28) Francesco Sorrentino : Z. Urol., **51** : 505-509, 1958.