

体外循環に関する基礎的研究

特に脈動の有無が肝, 腎等に及ぼす影響について

京都大学医学部外科学教室第2講座(指導: 青柳安誠 教授)

佐々木 秀郎

〔原稿受付 昭和37年3月1日〕

EXPERIMENTAL STUDY ON HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AND KIDNEY DURING EXTRACORPOREAL CIRCULATION, ESPECIALLY WITH REFERENCE TO COMPARISON BETWEEN PULSATILE FLOW AND NON-PULSATILE FLOW

by

HIDEO SASAKI

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

WESOLOWSKI et al. reported in 1955 that extracorporeal circulation by means of non-pulsatile flow for a period of three hours had almost no adverse effect on the functions of the whole organism. Very few artificial hearts which have been in clinical use have employed the principle of pulsation.

Recently, however, it has been noticed that various unfavorable phenomena frequently occurred during prolonged extracorporeal circulation : viz, fall in arterial blood pressure, development of metabolic acidosis, unbalance between arterial blood delivery and venous cannulation.

Since diminution or disappearance of pulsation in the arterial blood stream during extracorporeal circulation seemed to be one of the important factors during the procedure, an attempt was made to determine whether or not these unfavorable phenomena could be prevented and extracorporeal circulation more safely carried out, when the procedure was done with a pulsatile flow. This perfusion was carried out by application of a new type of pulsatile pump constructed under the direction of Dr. GORO KAMIMOTO, Professor of the Faculty of Technology, Kyoto University, and a foam oxygenator of the WAUD-SALISBERY type.

NONOYAMA, TAKEDA and IIDA in our laboratory found that in respect to changes in arterial blood pressure, peripheral resistance, venous pressure, oxygen consumption, arterio-venous carbon dioxide difference, pH, buffer base and L/P ratio, perfusion with pulsatile flow is safer when the blood flow is below 100 cc per Kg per min, which is the usual rate common at present, and particularly when the extracorporeal circulation is continued for more than 30 min..

When extracorporeal circulation was carried out by the previous method, the changes in the liver and kidney which seemed to be due to hypoxia or anoxia were far slighter with pulsatile than with non-pulsatile flow.

Thus, from various points of view, it was found that in extracorporeal circulation pulsatile flow should be used as much as possible.

Perfusion, through the above mentioned artificial heart-lung apparatus with vinyl tube circuits connecting the two air chambers, of heparinized blood collected in uncoated bottles, caused fewer but still significant pathological changes in the liver and kidney due to hypoxia or anoxia even when pulsatile flow was used. Emboli of precipitated fibrin were occasionally seen, and the artificial heart-lung apparatus itself, the circuits, experimental method, should be investigated carefully in order to prevent such emboli.

The following conclusions are presented :

- (1) When extracorporeal circulation with pulsatile flow is used, the glomeruli are chiefly affected, and when non-pulsatile flow is used, the tubules are the main site of anoxic damage. However, slight changes were numerous even with pulsatile flow. It was proved that the lower nephron nephrosis due to anoxia was much less severe with pulsatile than with non-pulsatile flow during extracorporeal circulation.
- (2) Pathological findings in the liver were observed with both pulsatile and non-pulsatile flow, but the changes were less severe in the former case, especially when over 80cc per Kg per min. was perfused with pulsatile flow.
- (3) Urinary quantity and renal function were maintained more successfully throughout the procedure when pulsatile flow was used.
- (4) Thus, extracorporeal circulation seemed to be far more successful with pulsatile than with non-pulsatile flow.
- (5) However, even with pulsatile flow, considerable changes occurred in the kidney and liver and emboli of precipitated fibrin were occasionally observed, therefore, further studies are needed of the artificial heart-lung apparatus, circuits, experimental methods, etc.

I. 緒 言

近年心臓血管外科の発達に伴い、各種心疾患に対して、人工心肺装置を応用することによつて、その直視下手術を行うことが可能となつて来た。併ししながら、現在一般に広く応用されている人工心としては、Metalfinger 型あるいは De Bakey 型のポンプでありこれらは何れも脈動を殆んど有しない。所謂定常流に近い流れで、全身の血液循環を行なわしめるものである。併し日常のわれわれ個体の血液の循環状態はそれとは全く異り、常に脈動を有していることは周知の如くである。このように考えて来ると、従来のように唯漫然と定常流で全身を循環するだけで果してよいのであろうかという疑問が当然生じて来る。

ところで、1950年 Gibbon¹⁾、Kantrowitz²⁾ が脈圧の殆どない定常流を以て体外循環実験に成功し、更に1951年 Dennis³⁾⁴⁾ が人工心肺装置を応用して心房中隔欠損症の直視下手術に、次いで Lillehei⁵⁾⁶⁾ が心疾患に対する各種根治手術の優れた成績を発表すると同時に、他方 Wesolowski⁷⁾⁸⁾⁹⁾ が人工心肺装置を応用し、而も無脈動流で長時間個体を循環しても、左程支障のないことを明かにして以来、脈動の有無が生体に対して果してどのような結果を招来するかについての問題は一応研究の必要がないものと考えられ、無脈動流で循環するだけで充分であり、敢て脈動流で循環するには及ばないとの結論に到達し、以後今日に至るまで、この問題は一応解決されたものとされて来た。

併し、最近に至つて、体外循環時間が余りにも長時

間に及ぶときには、比較的大流量を以て環流しても、屢々不愉快な現象の惹起される事実が再び指摘されるようになって来た。われわれはこのような不愉快な現象^{10)~14)}の惹起される原因の一つとして、少なくとも体外循環に切り換えた際に招来される脈動の減少乃至消失という非生理的な状態の発生が関与しているものと臆測し、この問題を病態生理学的立場から追究しつつあるが、本論文は其中で、特に体外循環時の脈動の有無が肝、腎等の重要臓器に対して及ぼす影響を実験的に匡したものである。

II. 実験方法及び実験材料

人工心としては、本学工学部、神元教授の御指導のもとに、設計、作製した新型脈動式¹⁵⁾ポンプを専ら使用し、人工肺としては、Waud型の Foamoxxygenator を使用した。

試獣としては、体重7~12kg前後の成熟雄犬を使用し、Pentobarbital Sodium を25~30mg/kgの割合で静注した後、気管内チューブを気管内に挿管し、純酸素で調節呼吸を行った。

人工心肺装置の装着に際しては、まず左側第3、右側第4肋間で夫々開胸し、奇静脈を結紮した後、Heparin を3mg/kgの割合で静注し、次いで内径3mmの金属性カニューレを左側頸動脈に、内径5mmのビニールチューブを夫々上下の空静脈に挿入した（但し人工心肺運転時の流量が700cc/min.以下の場合）。なお、流量を700cc/min. 以上とする場合には、上空静脈には内径5mm、下空静脈には内径6mmのビニールチューブを夫々挿入した。

実験開始にさきだち、予め人工心肺装置の全回路を滅菌生理的食塩水で充分に洗滌した後、それを排除し、全回路を Heparin 加血液（Heparin 加血液の採血に当つては、Coating を行つてない採血瓶に試獣の股動脈から直接採取した）で充滿した上、実験を施行した。なお、体外循環施行中は絶えず電磁流量計あるいは Rotameter で流量を測定すると共に、直腸温が36°C以下とならないよう、保温に充分留意した。

また、以上の実験条件下に、体外循環を施行するに当り、脈動流を以てそれを行う際には毎分当りの脈動数が70~80となるようにしたが、無脈動流で体外循環を行う際には、硝子製 Air chamber を利用した Depalsator で略々完全に脈動式ポンプの脈動を消失させて、定常流となし、環流した。また、完全体外循環施行時間は1時間30分~1時間40分で、流量は30~

110cc/kg/min. である。

而して、体外循環施行後、直ちに試験を屠殺し、肝腎等の主要臓器を剔出し、常にその一定部位から小切片を採取し、中性ホルマリンで固定した後、組織標本を作製したが、染色法としては、専らヘマトキシリン・エオジン重染色法を採用した。

なお、尿は膀胱内に予め留置しておいたカテーテルにより、10分毎に経時的に採尿した。

III. 実験成績

小流量で環流した場合の成績から、順次大流量で灌流した場合の成績について、順を追つて述べる。なお以後脈動流で環流したものを Pulse 群、無脈動流で環流したものを Nonpulse 群と呼称する。

1. 50cc/kg/min で環流した Pulse 群

腎臓：糸球体には明らかな鬱血状態を認め同時に細尿管の介在部あるいはそれ以下の部分の上皮細胞内に茶褐色の色素沈着を認め、所々の上皮細胞には変性像をも認めることが出来る。殊に変性像の著しい部位では、その細尿管腔中に円柱の存在すら認め得る。併し全体としては軽度の Nephrosis の所見を示す程度と見做して差支えない。（Fig. 1., Fig. 2.）

肝臓：洞及び門脈系の鬱血が著しい。

2. 65cc/kg/min. で環流した Pulse 群

腎臓：糸球体が一般に縮少したような感じを呈し、鬱血像を呈する部分が所々に散見される。尿細管の介在部と集合管にはおびただしい量の円柱の存在を認めることが出来た。（Fig. 3., Fig. 4.）

肝臓：軽度ではあるが、鬱血像を呈し、また、軽度の変性所見を示す肝細胞が散見される。（Fig. 5., Fig. 6.）

3. 70cc/kg/min. で環流した Pulse 群

腎臓：糸球体にはやはり鬱血像を認める。また、毛細管係蹄も強い滲出性の変化及び浮腫状を呈している。而してこの際にも、尿細管には軽度の Nephrosis の状態が惹起されているものと考えてよい所見が判然と立証された。（Fig. 7, 8）

肝臓：軽度ではあるが、この際にも炎症性の変化、鬱血像を明らかに認め得る。併し、肝細胞の変性にまで発展したような部位は比較少ない。（Fig. 9, 10）

4. 70cc/kg/min で環流した Non-pulse 群

腎臓：この際には、糸球体の Bowman 氏囊の基底細胞や内皮に著しい滲出性の変化が認められ、同部は浮腫状に膨化している。また、鬱血像も著明である。

更に、尿細管上皮の変性も強度で、瀰漫性に広範囲に亘つて居り、上皮細胞内には茶褐色の色素沈着が認められる。また、場合によっては、上皮細胞が萎縮したり、あるいはそれが基底層から剝離したような所見を示すこともあり、更に細動脈内に硝子様物質が充満した像や Sinusoid の開大というような所見を伴うことも屢々であつた。要するに、前述の Pulse 群よりも遙かに著明な Nephrosis の所見が尿細管領域に認められたのである。(Fig. 11, 12, 13)

肝臓：一般に肝実質には炎症性変化を認め、白血球性の反応が強く、Dissé 氏腔も開大し、肝細胞も膨化し、所々に空胞変性した肝細胞を認めることすらある。また、ある場合には、小葉内に多数の小出血巣が証明されたが、斯る部分では、肝細胞の強度の萎縮像

が判然と認められた。(Fig. 14, 15, 16)

5. 80cc/kg/min. で環流した Non-pulse 群

腎臓：糸球体及び尿細管に認められた所見は、前項の 70cc/kg/min. で環流した Non-pulse 群と略々同様である。(Fig. 17, 18)

肝臓：鬱血は強度で、肝小葉及び Dissé 氏腔には多量の色素沈着が瀰漫性に立証され、肝細胞は萎縮し、所々に空胞変性を示した肝細胞を認める。(Fig. 19)

6. 90cc/kg/min. で環流した Pulse 群

腎臓：次項で述べる 95cc/kg/min の流量で環流した場合の所見と大体同じであるが、その変化は多少 95cc/kg/min. の流量で環流した場合よりも弱いようである。併し、本実験群中には明らかに析出したフィブリン塊による栓塞を来していた例が認められた。このよ

Table. 1. Microscopic Findings of The Liver

	Pulsatile Flow Group		Non-pulsatile group	
	Below 80cc	Over 80cc	Below 80cc	Over 80cc
Congestion	+	—	卅～卅	卅
Granular Deposit	—	—	+	—
Atrophy of The Liver Cell	—	—	卅	+
Degeneration of The Liver Cell	—	—	—	＋～—
Edema of The Liver Cell	—	—	+	—
Vacuolar Degeneration	+	—	卅	—
Spread of Disse's Space	—	—	+	+
Bleeding Region	—	—	+	—
Leucocytes Infiltration	—	+	卅	—

Table. 2. Microscopic Findings of The Kidney

		Pulsatile Flow Group		Non-pulsatile Group	
		Below 80cc	Over 80cc	Below 80cc	Over 80cc
Glomerulus	Congestion	卅～+	—	+	—
	Atrophy	+	+	+	+
	Proliferation of Nuclei	+	+	—	—
	Inflammatory Cell	+	—	—	—
	Edema	+	+	+	—
Tubulus	Epithelial Degeneration	+	—	卅	+
	Granular Deposit	+	—	卅	+
	Cast in Lumen	+	—	+	+
	Edema	—	+	—	—
	Vacuolar Degeneration	—	—	+	+
	Falling of Epithelium	—	—	—	+
	Atrophy of Epithelium	—	—	卅	卅
	Ablation of Epithelium	—	—	卅	±

Table 3. Transition of Urinary Quantity During Extracorporeal Circulation

Flow		Before	Thoracotomy			Extracorporeal Circulation									
cc/kg/min		min. 0	10	20	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Pulsatile Group	50	19.2		8.5		1.8	0.7	0.4	0.4	0	0	0.2	0	0	0
	70	23.0	5.2		3.5		0.8	0.6	0.5	0.5	0.2	0	0	0	
	75	80.0	1.6	1.4		0.6	0.6	0.2	0.8	0	0	0	0	0	
	80	13.5	3.4	0.6			0.4	13.0	1.8	0.7	0.5	0	0	0	
	90	22.0	10.5	12.4	4.6	2.0	9.0	1.7	0.5	0.5	0.5	0	0.2	0	
Nonpulsatile G.	70	15.3	2.8	3.2		4.7	2.0	0.3	0.1	0.1	0	0	0		
	80	17.0	1.0	0.4	1.8	5.6	5.0	0.6	0.5	0	0	0	0		
Control only (thoracotomy)		3.0	11.0	6.5	9.5	11.0	11.0	7.5	4.5	0.5	3.0				

うなフィブリン析出の可能性が僅かの例にでも認められたことは極めて重大であり、組織標本が臓器の極く一部で、而も狭い範囲について検索される以上、他の臓器更に他の例においても実際には栓塞がありながら、それが見落されている可能性が考えられ、人工心肺装置、回路、実験技術、実験条件等今後なお検討し改良する余地が殆どされているように思われる。(Fig. 20)

肝臓：瀰漫性の鬱血像を認め、Sinusoidの開大及びグリソン氏鞘における出血巣、壊死～類壊死巣、崩壊した白血球の残骸等を立証することが出来る。また小葉内には、多数の多核白血球の浸潤を認めることが出来る。

7. 95cc/kg/min. で環流した Pulse 群

腎臓：マルピギー小体は全体として縮少し、糸球体の毛細管係蹄の萎縮も強度で且つ細胞核の増加も著明である。併し、Bowman氏嚢には変化が殆どない。従つて、糸球体を包むBowman氏嚢の間腔は著明に開大しているかのような所見を呈する。また、この際にも尿管領域には軽度ながらNephrosisの発生を思わす所見が認められる。(Fig. 22)

肝臓：一般に肝細胞は萎縮し、この萎縮した肝細胞内には、微細な顆粒状の蛋白凝集物を認め、軽度ながら肝細胞は変性の傾向を示しているものと思われる。また、Dissé氏腔の開大及び白血球の浸潤を立証することが出来る。(Fig. 21)

8. 100cc/kg/min. で環流した Non-pulse 群

腎臓：介在部を除く、尿管全領域に亘り、上皮細胞は強度の変性像を示し、上皮細胞の萎縮、剝離、脱落、脱核、空胞変性が顕著である。また、斯る部位には茶褐色の色素沈着が常に立証される。更に、間質においても、限局性の炎症性変化が明かに認められ、尿管内には円柱の存在、毛細血管内には壊死性の物質が充満された所見を立証し得る。また、ある場合には尿管上皮の空胞変性のみでなく顆粒変性をも認める場合がある。要するに、著明な広範囲に亘るNephrosis所見(upper and lower nephron nephrosis)が立証されたのである。

肝臓：肝細胞の変性、萎縮が強度で、核も萎縮したかのような所見を呈している。(Fig. 23, 24)

9. 110cc/kg/min で環流した Pulse 群

腎臓：この際には、寧ろ糸球体の毛細血管が著しく鬱血した所見を呈するものが多かった。而して、同部の毛細血管内皮細胞は浮腫状に膨化している。なお、尿管領域においても、主部及び集合管部において上皮細胞の浮腫状の膨化が著明であつた。(Fig. 26)

肝臓：95cc/kg/min. で環流した Pulse 群の成績と大同小異である。(Fig. 25)

IV. 考 察

以上、脈動流あるいは無脈動流で1時間30分～1時間40分に亘り完全体外循環を施行した際の肝及び腎臓の

組織学的所見を、小流量で環流した場合から、順次大流量で環流した場合について、順を追って系統的に追究した結果、何れの群でも、常に比較的判然とした異常所見を認め得た。従来から、本実験におけると全く同一条件下に試獣（成熟犬）の体外循環を行つた際、未だ1例の生存例をも得ることが出来なかつたのも、以上のように、肝、腎に可成りの異常所見が惹起されている点からみて当然と思われる。即ち、脈動式ポンプ、Waud 型の Foam oxygenator、回路（ビニール管2個の硝子性の Air chamber — 但し coating は行われていない）、更に体外循環用血液の採取条件（現在までは、数匹の犬から Cross match を行うことなく、Coating を予め行つてない採血瓶に採取した）、実験技術等には今後なお改良されなければならない幾つかの問題の胎されている事実を示唆するものであろう。また、殊に、析出したフィブリン塊による栓塞所見が僅かの例ではあるが、認められたことは、組織学的検索が臓器の極く一部の狭い範囲についてのみ施行される關係上、その他の例においても実際には惹起されておりながらも、それが見落されているという可能性も否定することは出来ず、体外循環中におけるフィブリンの析出等の問題についても今後詳細に検討し、その危険性を完全に防止する対策等が考慮されなければならない。

このように、われわれが現在行っている体外循環施行時の実験条件あるいは装置等については、なお今後検討、改良を要することは明らかではあるが、併し、略々同一条件下に体外循環を施行した Pulse 群と Non-pulse 群との間には明らかな差異が組織学的にも判然と認められたことは重要な意義がある。即ち、腎臓における変化の主体が、Pulse 群においては糸球体に、Non-pulse 群においては尿細管にというように、非常な特異性を示したことである。勿論、軽度の変化は、Pulse 群の尿細管、Non-pulse 群の糸球体にも認められた。要するに、Non-pulse 群に認められた尿細管の著しい変化は、全く急性尿細管壊死あるいは Lower nephron nephrosis と命名されている急性腎不全の際に認められる所見^{16)~24)}とよく一致している。即ち、糸球体の変化は極めて軽微であるのに対して、下部尿細管の変化、換言すれば、(1)尿細管上皮の扁平化、変性、壊死、管腔拡張の存在、(2)下部尿細管、集合管内にみられる蛋白性色素性円柱の存在、(3)間質性の浮腫の発生、(4)血液分布量の不均衡——皮質の血量減少と

髓質の血量増加等の変化が極めて高度に惹起された所見を示すと、これを Lower nephron nephrosis として取扱い、腎の循環不全による Anoxic な変化と見做してよいことが指摘され²⁵⁾、この上に種々の向腎性毒素が作用すると、以上のような尿細管の変化は更に種々に修飾された様相を示すに至るものとされている^{21), 22)}。

そこで、このような Lower nephron nephrosis ともいふべき変化が、果して Anoxia によつて招来されたものであるかどうかを吟味する目的から、次のような実験を併せ行つた。即ち健康犬の腎動脈を一時的ながら1時間~1時間30分に亘り遮断し、その血流を阻止し、当該時間後再び血流を再開してみたが、斯る腎動脈の血流遮断が一旦行われた試獣の腎臓においては、少くとも糸球体は強く腫大し、特にボーマン氏嚢は不規則な形態を示しながら著明に膨化し、その部の上皮は著明に伸展菲薄化し、時にはメサングウム細胞あるいは係蹄の基底膜細胞と軽く癒着しているかのような所見を示す場合もみられた。(Fig. 27, 28, 29, 30) 併し、以上のような変化は比較的軽度のものであり、その際の著明な変化はやはり尿細管領域に認められ、尿細管全領域に亘り、その上皮細胞は扁平萎縮し、軽度の変性に陥り、管腔は著明に拡張し、皮質、髓質にも強い鬱血像を認め、場合によつては、髓質の出血巣すら認めることが出来、その所見は極めて Non-pulse 群に認められた変化と近似していた。従つて、Non-pulse 群においては腎阻血ともいふべき状態が可成り体外循環時には著明に惹起されていたものと憶測されるのである。而して、腎阻血状態の発生に際して、その主たる変化が尿細管領域に認められることは、腎臓における酸素消費量が尿細管上皮細胞において、最も大であるという既定の事実からして当然のことと思われる²³⁾。要するに、Non-pulse 群のように、定常流で体外循環を行う時は、流量の如何に拘らず毎常末梢循環は充分に行われ得ず、稍々もすれば、腎阻血に陥り易いことを物語っている。而して、Pulse 群において尿細管領域の変化が極めて軽微である事實は、Pulse 群においては少くとも終始その末梢循環が順調に確保されていることを物語るもので、そのような意味では確かに脈動流を以て体外循環を行うことは極めて適切な処置と考えられる。そして、Pulse 群に認められた糸球体領域における異常所見は、少くとも末梢循環の不全によるものではなく、寧ろその他の原因、恐らくは何等かの不備な点が人工心肺装置そのもの、回路更

に実験条件, 実験技術等になお存在して居り, これがために招来された変化であると見做すのが妥当のように思われ, 今後斯る方面への追究が必要であろう。

以上のように, Non-pulse 群に認められた尿管領域の Lower nephron nephrosis ともいふべき状態の発生の主原因が, Anoxia に存することは最早疑いのないところと思われるが, 更にこれに毒素性の作用やアレルギー性の作用も加わり, 尿管領域の変化が更に修飾されたものであることも否定し得ない。というのも, 体外循環の施行に際しては, 循環血液の溶血やプラスミン活性等の問題が考慮されなければならないからである。従つて, 今後は斯る点からの追究もまた必要であろう。

肝臓については, Pulse群, Non-pulse群共に, 鬱血顆粒沈着, 肝細胞萎縮あるいは変性, 浮腫, Dissé 氏腔の開大等の異常所見を大なり小なり示した。併し, Pulse 群の方が Non-pulse 群に較べて一般にその変化は軽度で, 而も流量 80cc/kg/min. 以上のものにおいて, 最もその変化が軽い。併し, 腎所見の際と同様 Pulse 群で而も流量が 80cc/kg/min. 以上のものでもなお可成りの異常所見を認める以上, 前述もしたように, 今後なお人工心肺装置, 回路, 実験条件, 実験技術の改善が行われなければならないことを物語っている。とはいうものの, 前述したように, 確かに Pulse 群の変化は Non-pulse 群のそれよりもその変化の程度は軽度で, Buchner³²⁾, Haymaker³³⁾等のいうように, 低酸素症に際しては, 肝臓の中心性壊死, Dissé 氏腔の開大, 肝細胞の混濁, 腫脹更に空胞化, 脂肪化等の変性, 門脈周囲の白球浸潤, 間質の出血等の所見が認められるとしている点からすれば, 前述の肝臓にみられた変化も, 要するに低酸素症にもとづくものであり, その変化の少い Pulse 群においては, 変化の強い Non-pulse 群よりも, 体外循環時の肝臓への酸素供給が遙かに良好に保たれていたことを示すものである。このように, 肝臓所見からしてもまた確かに脈動流で体外循環を行つた方が, 無脈動流でそれを行う場合よりも遙かに有利なことが明らかとなつたのである。また, 各群を通じて, 小葉単位に観察すると, 肝細胞の変化は小葉中心部程著しいが, これは小葉周辺部の肝細胞の膨化によつて, 益々毛細血管への圧迫が加わり, 小葉中心部の血流障害の起り易いことを物語つて居り, 従つて, 肝臓に見られる以上の諸変化は, Anoxic Anoxia に更に Stagnant Anoxia も加わつて招来された変化と見做すのが妥当のようである。

従来から, 一般に体外循環に際しては, 有効循環血液量が正常の 1/6~1/2 にまで減少するとされているが, さきに教室の武田³⁶⁾は, このような際, Non-pulse 群においては真作性細血管の血流は緩徐となり, 遂には停止し, 血流は主として Preferential channel あるいは A-V Anastomosis のみを流れるようになる結果小動脈以下の末梢血管抵抗の減弱により, 益々全身血圧の維持ひいては末梢循環の維持の困難となることを明らかにして居り, このような機序によつても, Non-pulse 群においては Pulse 群よりも肝臓の Hypoxia の状態がより強度に惹起されるに至つたものと思はれる。確かに, 教室井田³⁷⁾の行つた体外循環時の乳酸及び L/P 比の消長からみても, Non-pulse 群における末梢組織への酸素供給状態は Pulse 群よりも遙かに不良なことが明らかにされている点からみて, 略々以上の考えは妥当なものと臆測される。

また, 腎機能面については, Pulse 群と Non-pulse 群の体外循環時の尿量の推移を観察したが, 体外循環時には両群共に乏尿を来す。併し, 特に乏尿の程度は Non-pulse 群において著しく, 前項における組織学的検索成績が示すように, Non-pulse 群では Pulse 群に比し, 腎阻血の状態が高度に惹起され, その結果腎機能障害もより一層著しいものと考えられる。即ち, Non-pulse 群においては, Pulse 群よりも遙かに腎血流量は減少し^{38) 39)}, それがために高度の尿管上皮の変性を招き, 遂には尿管の透過性は異常に亢進し原尿の再吸収は無選択的に行われると共に, 更には周囲の間質組織にも水分の濾出が起り, 著しい場合には, 尿管管内におびただしい円柱の存在をも立証し得るに至ると同時に, それがため尿管の閉塞等をも招来するであろうし, 腎血流量の減少に伴い, 糸球体における濾過の減少等が相俟つて, そこに著しい乏尿を来すに至つたものと推察され, 斯る尿量の推移からしてもまた, 脈動流で体外循環を行うべきであるとの妥当性が判然と立証されたのである。

V. 総括並びに結語

1955年, Wesolowski は動物実験で, 無脈動流を用いて, 3時間に及ぶ体外循環を行つても, 生体には殆ど悪影響がみられなかつたと報告し, 爾来, 今日迄臨床的に用いられている人工心は脈動を考慮して作られたものは極めて少ない, 併し, 近時体外循環時間が長時間に亘り行われるようになるに及び, 生体に種々の不愉快な現象が惹起される事実が再び指摘されるよう

になって来た。即ち、動脈血圧の低下、送・脱血の不均衡、代謝性のアシドーシスの発生等が大きな問題となつて来たのである。われわれはこれら体外循環施行時にみられる不愉快な幾つかの現象が惹起される原因の一つとして、少くとも体外循環に切り換えた際の脈動の消失乃至減弱が大きな意義を有するものと考え、本学工学部神元教授の御指導のもとに、新型脈動性ポンプを設計作製し、これを Waud-Salisbery 型 Foam oxygenator と共に応用することにより、脈動流で体外循環を行えば、果して前述のような不愉快な諸現象の発生を防止し得て、無脈動流でそれを行う場合よりも遙かに安全であるかどうかを実験的に検討して来た。而して、さきに教室の野々山³⁵⁾は体外循環時の血圧、末梢血管抵抗、静脈圧、酸素消費量、動静脈血酸素較差、pH、Buffer Base の推移から、武田³⁶⁾は末梢血管の血流状態の推移から、更に井田³⁷⁾は血中乳酸、L/P 比の推移から、夫々 100cc/kg/min 以下の流量で環流する時、あるいは体外循環時間が30分以上にも及ぶときは脈動流を用いて体外循環を行うべきで、無脈動流でそれを行う場合よりも遙かに有利であるとの結論を得るに至つた。而して、実際にそれら先人の行つた方法に則り、体外循環を行つてみると、成程組織学的にも前述したように、肝、腎等の重要臓器の Hypoxia ~ Anoxia にもとずくと思われる組織学的変化は、脈動流でそれを行つた場合の方が無脈動流でそれを行つた場合よりも遙かに軽微であつたのである。そして、それを裏書きするかのよう、尿量の推移から見た腎機能の状態は、体外循環に際して、脈動流でそれを行う場合の方が、無脈動流でそれを行う場合よりも終始良好に保たれ得ることを示した。従つて、斯る観点からしても、教室先人のいうように、確かに体外循環を施行するに当つては、可及的に脈動流を以てそれを行うべきであることが明らかとなつたわけである。併しわれわれが以上のような人工心肺装置により、2個の Air chamber を挿入したビニール管回路を使用して、而も予め Coating を行つてない採血瓶に採取した Heparin 加血液で環流した際には、脈動流群の肝、腎における Hypoxia ~ Anoxia にもとずくものと思われる組織学的変化は、無脈動流群のそれよりも遙かに軽微であるとはいへ、健常の肝、腎等に較べればやはり可成りの病的所見が認められ、未だ実験的体外循環実験に際して1例の生存例も得られるに至つていないのは寧ろ当然のように思われる。而も、僅かの例ではあるが、析出したフィブリン塊による栓塞所見が認め

られたことは、向後斯ることが全く惹起されないように、人工心肺装置そのものの回路、実験方法、実験技術等に更に検討を加える必要のあることを判然と示唆しているのである。

斯くして、本実験を施行した結果、次のような結論に到達したわけである。

(1) 脈動流を以て体外循環を施行した際の腎臓における変化の主体は糸球体にあり、それに反して無脈動流でそれを行つた場合の変化の主体は尿細管にあるというように、夫々著しい特異性を示した。併し、軽度の変化は、脈動流群においても尿細管に可成り判然と立証された。而して、Anoxia に際して招来される Lower nephron nephrosis の概念からすれば、体外循環時の変化は、脈動流群の方が無脈動流群よりも遙かに軽微なものといえる。

(2) 肝臓においても、脈動流群、無脈動流群共に大なり小なりの異常所見を示したが、その変化は一般に無脈動流群よりも脈動流群において軽微であり、殊にその中でも、80cc/kg/min.以上の流量で体外循環を行つた場合に、その変化は最も少なかつた。

(3) 体外循環時の尿量の推移から、腎機能状態の推移をも観察したが、その機能は組織学的所見同様、終始無脈動流群よりも、脈動流群において良好に保たれた。

(4) 以上の事実から、体外循環を施行するに当つては、脈動流を以てそれを行う方が、無脈動流でそれを行う場合よりも遙かに有利と思われる。

(5) 併し、脈動流群においても、健常の肝、腎等に較べれば、なお可成りの変化が体外循環に際しては惹起されて居り、また僅かの例ではあるが析出したフィブリン塊による栓塞所見も認められた以上、向後人工心肺装置、回路、実験方法、実験技術等に更に充分な再検討の加えられるべき必要性がある。

綱筆するにあたり終始御懇切な御指導を賜つた青柳安誠教授に深く感謝致します。また新型ポンプにつき御指導を賜つた本学工学部神元五郎教授、更に終始御援助を賜つた病理学教室浜島義博助教授教室の日笠頼則講師、緒方武博士及び協同研究者の各位に心から感謝の意を表します。

REFERENCE

- 1) Stokes, T. L. and Gibbon, J. N., Jr.: Experimental maintenance of life by mechanical heart and lung during occlusion of the vena

- cava followed by survival, Surg., Gynec. & Obst. **91**, 138, 1950.
- 2) Kantrowitz, A., and Kantrowitz A. : Experimental left heart to permit surgical exposure of the mitral valve in cats, Proc. Soc. Experi. Biol. & Med. **74**, 193, 1950.
 - 3) Dennis, C., Karlson, K. E., Eder, W. P., Nelson, R. M., Eddy, F. D., and Sanderson, D. : Pumpoxygenator to supplant the heart and lung for brief periods, Surgery **29**, 697, 1951.
 - 4) Dennis, C., Spreng, D. S., Nelson, G. E., Karlson, K. E., Nelson, R. M., Thomas J. V., Edor, W. P., and Varco, R. L. ; Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lung : An apparatus applicable to human patients : and application to one case, Ann. Surg. **134**, 709, 1951.
 - 5) Lillehei, C. W., R. C. Read, H. E. Warder and R. L. Varco : Direct vision intracardiac surgery in man using a simple disposable artificial oxygenator, Disease of the Chest. **29**, 18, 1956.
 - 6) Lillehei, C. W. H. E. Warder, R. aA De Wall, P. Stanley and R. L. Varco : Cardiopulmonary bypass in surgical treatment of congenital or acquired cardiac disease ; Arch. Surg. **75**, 928, 1957.
 - 7) Wesolowski, S. A., J. H. Fisher, and C. S. Welch : Perfusion of the pulmonary circulation by nonpulsatile flow. Surg., **33**, 370, 1953.
 - 8) Wesolowski, S. A. : The role of the pulse in maintenance of the systemic circulation during heart-lung bypass. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **1**, 84, 1955.
 - 9) Wesolowski, S. A., L. R. Sauvage, and R. D. Pinc : Extracorporeal circulation : The role of the pulse in maintenance of the systemic circulation during heart-lung bypass. Surg., **37**, 663, 1955.
 - 10) Donald, D. E. and E. A. Moffit : Study in extracorporeal circulation III. The relation of blood flow volume during extracorporeal circulation in man. Surg. Forum, **7**, 264, 1956.
 - 11) Mendelsohn, D., T. N. Mackrell, M. A. MacLacholon, F. S. Cross, and E. B. Kay : Experiences using the pump-oxygenator for open cardiac surgery in man. Anesthesiology, **18**, 223, 1957.
 - 12) Moffit, E. A., R. T. Patrick, H. J. C. Swan, and D. E. Donald : A study of blood flow, venous blood oxygen saturation, blood pressure and peripheral resistance during total body perfusion. Anesthesiology, **20**, 18, 1959.
 - 13) Gibbon, J. H. : The Lewis A. Conner Memorial Lecture : Maintenance of cardiorespiratory function by extracorporeal circulation, Circulat., **19**, 646, 1959.
 - 14) Starr, A. : Oxygen consumption during cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Surg., **38**, 46, 1959.
 - 15) Ogata, T., Y. Ida, A. Nonoyama, J. Takeda, and H. Sasaki : A comparative study on the effectiveness of pulsatile and non-pulsatile blood flow in extracorporeal circulation. Arch. jap. Chirur. **29**, 59, 1960.
 - 16) Adami, J. G. : Principle of Pathology. Vol. II. Philadelphia & New York Lea & Febriger. 792, 1909.
 - 17) Aschoff, F. : Pathologische Anatomie. Aufl. II. Band. Jena : Gustav Fischer, 469, 1913.
 - 18) Fahr, T. : Pathologische Anatomie des Morbus Brights in : F. Henke u. o. Lubarsch. Hdb. d. Spec. Path. Anatomie u. Histologie, 6. Band, I. Teil, Berlin, Springer, 1925.
 - 19) Lucke, B. : Lower nephron nephrosis. The renal lesions of the crush syndrome, of burns, transfusions, and other conditions affecting the lower segments of the nephrons. Milit. Surg., **99**, 376, 1946.
 - 20) Mallory, T. B. : Hemoglobinuric nephrosis in traumatic shock. Am. J. Clin. Path., **17**, 247, 1947.
 - 21) Zollinger, H. V. : Anurie bei chromoproteinurie. Stuttgart, G. Thieme, 1952.
 - 22) Oliver, J. M., Macdowell, M. & Tracy, A. : The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury, renal ishaemia, nephrotoxic damage and ishaemiuric episode. J. Clin. Invest. **30**, 1307, 1951.
 - 23) Dunn, C. : Renal lesion in two cases of crush syndrome, Lancet II. 549, 1941.
 - 24) N. Suwa. Pathological morphology of renal circulatory hindrance. The Sashinigaku **10**, 4, 208, 1955.
 - 25) Y. Nishizawa. Histopathological studies on the acute renal failure. **1335**, 59, 1958.
 - 26) H. Tomikawa. Studies on renal circulation during the extracorporeal circulation. **981**, Medicine **981**, 16, 1959.
 - 27) Trueta, J. et al. Studies of the renal circulation. 1947.
 - 28) Pappenheimer, J. R. & Kinter W. B. Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney, its significance for renal hemodynamics. Am. J. Physiol **185**, 377, 1956.
 - 29) Kinter W. B. & Pappenheimer J. R. : Renal extraction of PAH and diodrast I as a

- function of arterial red cell concentration. Am. J. Physiol. **185**, 391, 1956.
- 30) Kinter W. B. & Pappenheimer J.R. : Role of red blood corpuscles in regulation of renal blood flow and glomerular filtration rate. Am. J. Physiol. **185**, 399, 1956.
- 31) Selkurt E.E. : Renal blood flow and renal clearance during hemorrhagic shock. Am. J. Physiol. **145**, 699, 1945.
- 32) Büchner, F. : Allgemeine Pathologie. 2te Aufl., Urban & Schwarzenberg 1956.
- 33) Haymaker, W, et al. : Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie B Teil 1957.
- 34) T. Yoshida. Liver function examination method and diagnosis by biopsy. 112, Liver disease Medical symposium 7. 1955.
- 35) A. Nonoyama. Hemodynamic study on extracorporeal circulation with pulsatile and non-pulsatile blood flow. Arch. Jap. Chirur. **29**, 6, 1381, 1960.
- 36) J. Takeda. Experimental study on peripheral circulation during extracorporeal circulation, with a special reference to a comparison of pulsatile flow with nonpulsatile flow. Arch. Jap. Chirur. **29**, 6, 1407, 1960.
- 37) Y. Ida. Experimental study on metabolisms during extracorporeal circulation, with a special reference to a comparison of pulsatile flow with nonpulsatile flow. Arch. Jap. Chirur. 1962.
- 38) M. Saigusa et al. Studies on hepatic circulation, liver function renal circulation, and its function during extracorporeal circulation. **1**, 12, 1959.
- 39) M. Urabe. Effectiveness on liver during extracorporeal circulation. 24, Jap. J. Thorac. Surg. **24**, 13 : 1960.
- 40) H. Ueda. The Nihonrinsho. **117**, 16, 1958.
- 41) O. Oshima. The Nihonrinsho. **57**, 16, 1958.
- 42) T. Ukai. The Naika. **28**, 3, 1959.
- 43) Allen, J.G. : Extracorporeal circulation. Springfield III. Charles Thomas, 1960.
- 44) Andersen M.N. and Senning : Studies in oxygen consumption during extracorporeal circulation with a pumpoxygenator. Ann. Surg. **148**, 59, 1958.
- 45) K. Shibusawa : "Clinic of Shock" Igakushoin. 1956. (in Japanese)

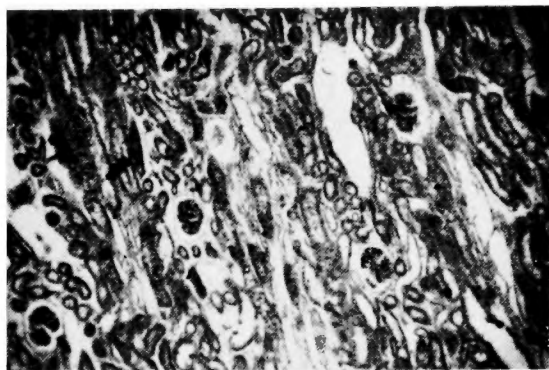


Fig. 1. Kidney of pulsatile group perfused by means of 50cc per Kg per min.

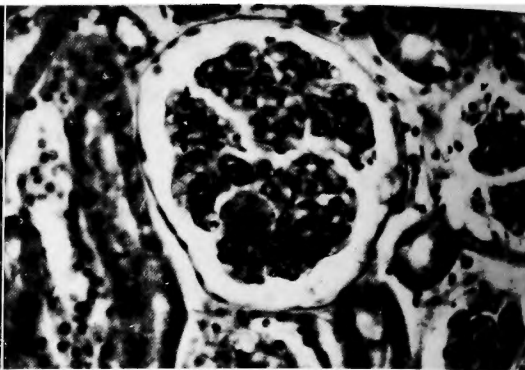


Fig. 2. Enlargement picture of Fig. 1.

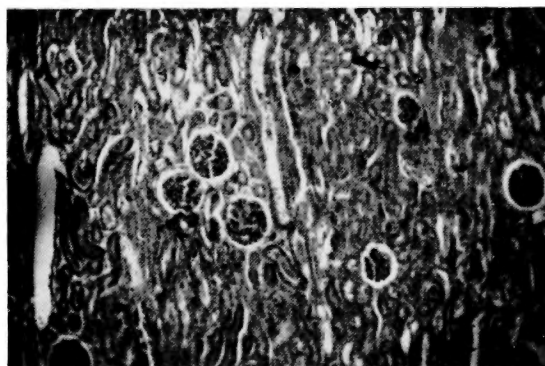


Fig. 3. Kidney of pulsatile group perfused by means of 65cc per Kg per min.

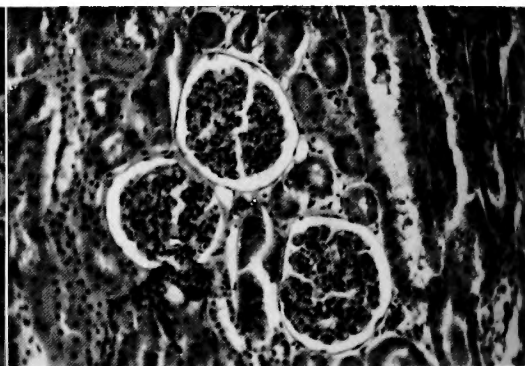


Fig. 4. Enlargement picture of Fig. 3.

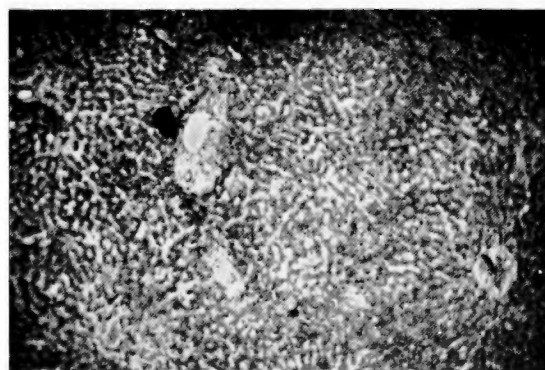


Fig. 5. Liver of pulsatile group perfused by means of 65cc per Kg per min.

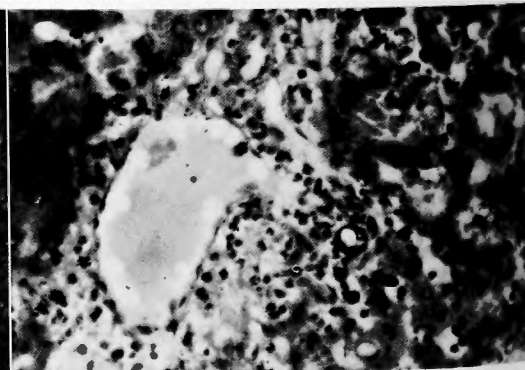


Fig. 6. Enlargement picture of Fig. 5.

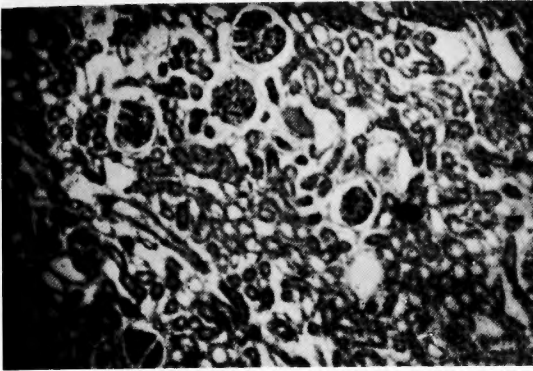


Fig. 7 Kidney of pulsatile group perfused by means of 70cc per Kg per min.

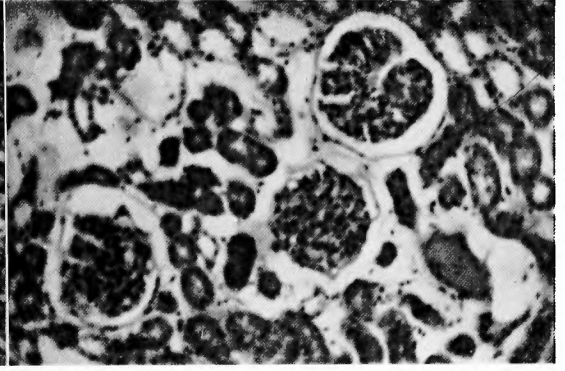


Fig. 8 Enlargement picture of Fig. 7.

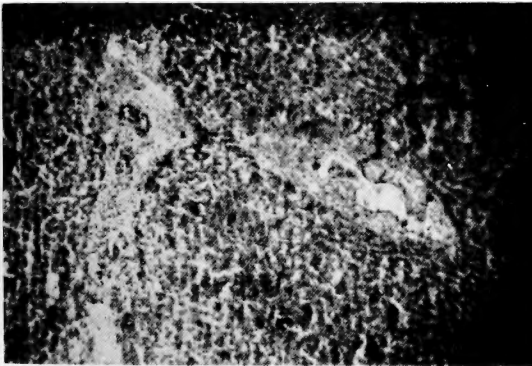


Fig. 9 Liver of pulsatile group perfused by means of 70cc per Kg per min.

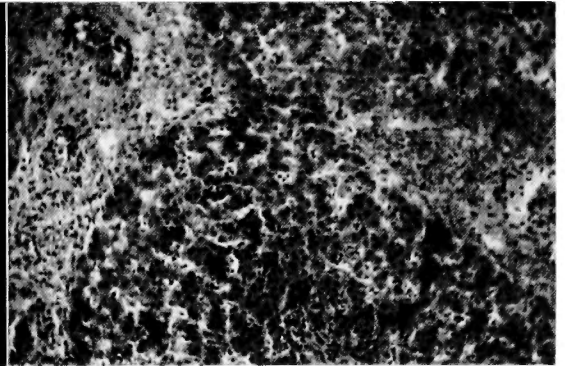


Fig. 10 Enlargement picture of Fig. 9.

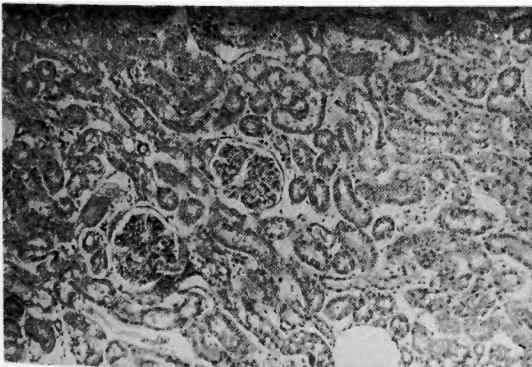


Fig. 11 Kidney of non-pulsatile group perfused by means of 70cc per Kg per min.

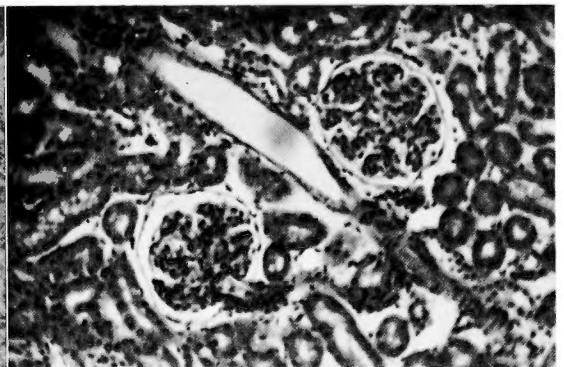


Fig. 12 Enlargement picture of Fig. 11.

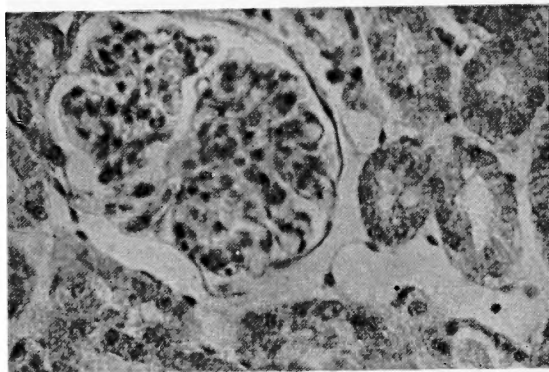


Fig. 13. Enlargement picture of Fig. 12.

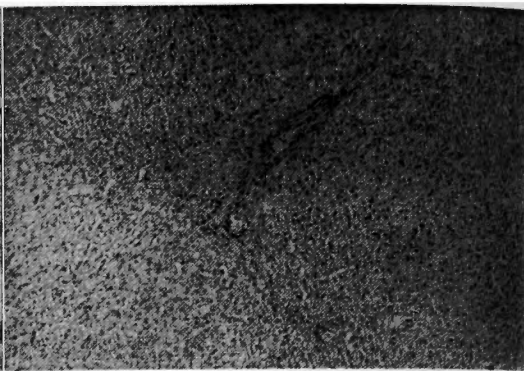


Fig. 14. Liver of non-pulsatile group perfused by means of 70cc per Kg per min.

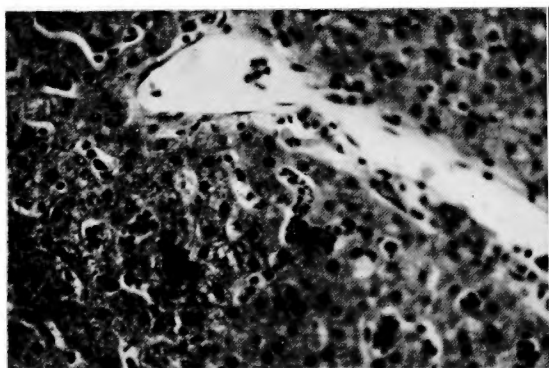


Fig. 15. Enlargement picture of Fig. 14.

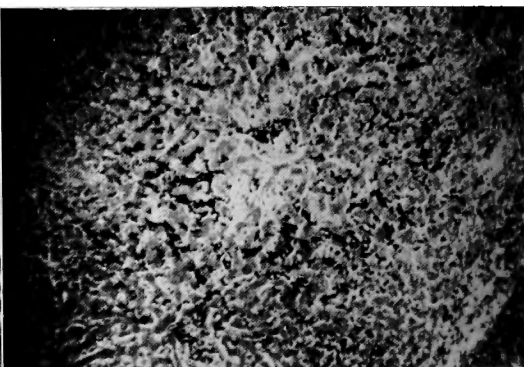


Fig. 16. Bleeding region of liver Fig. 14. (Pick-worth staining)

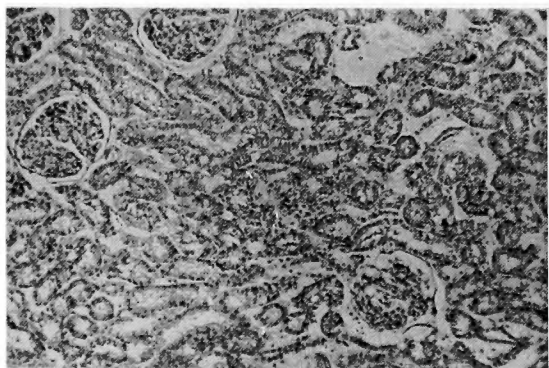


Fig. 17. Kidney of non-pulsatile group perfused by means of 80cc per Kg per min.

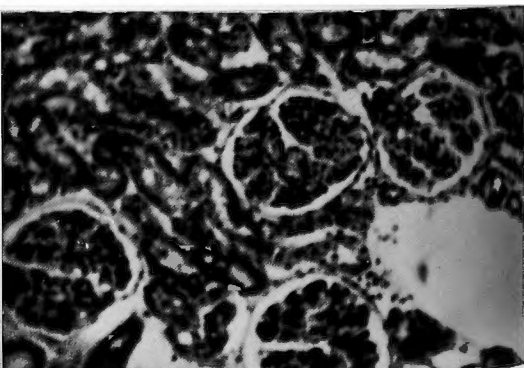


Fig. 18. Enlargement picture of Fig. 17.

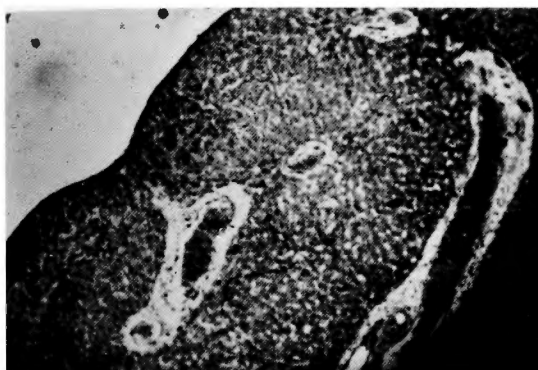


Fig. 19. Liver of non-pulsatile group perfused by means of 80cc per Kg min.

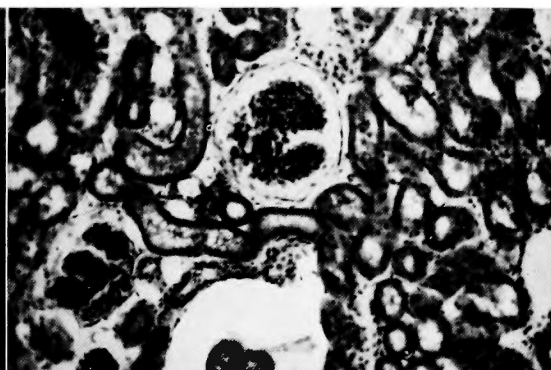


Fig. 20. Kidney of pulsatile group perfused by means of 90cc per Kg per min.

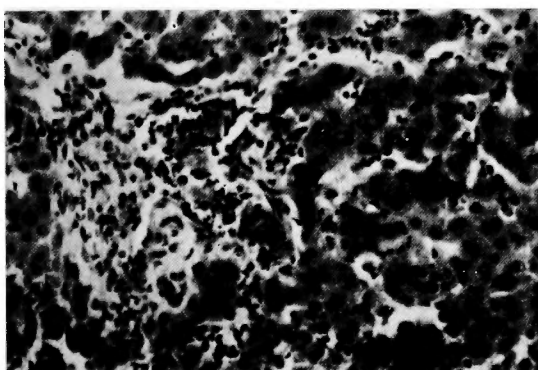


Fig. 21. Liver of pulsatile group perfused by means of 95cc per Kg per min.



Fig. 22. Kidney of pulsatile group perfused by means of 95cc per Kg per min.

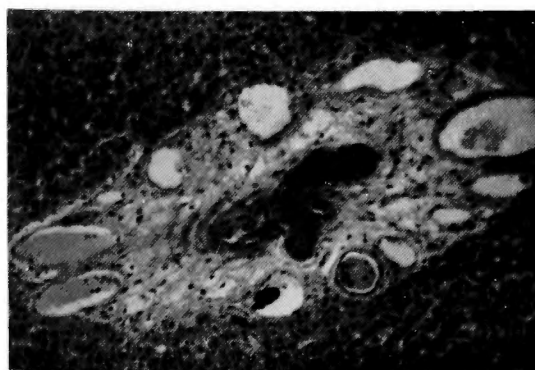


Fig. 23. Liver of non-pulsatile group perfused by means of 100cc per Kg per min.

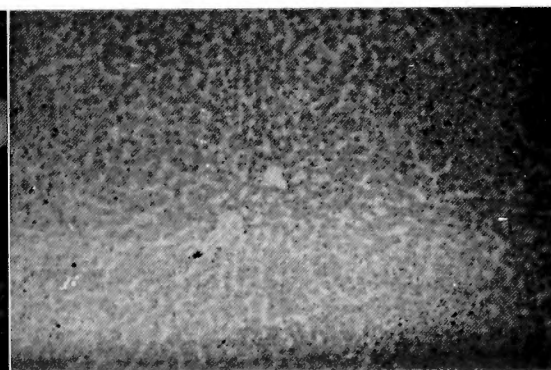


Fig. 24.

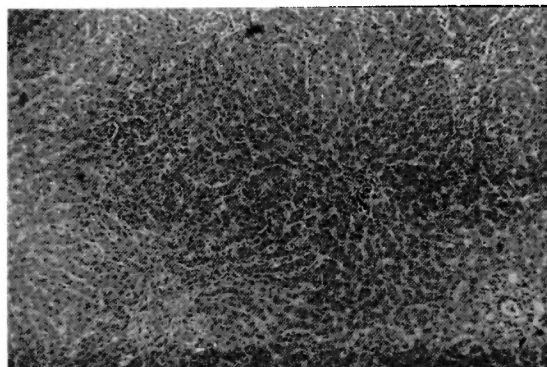


Fig. 25. Liver of pulsatile group perfused by means of 110cc per Kg per min.

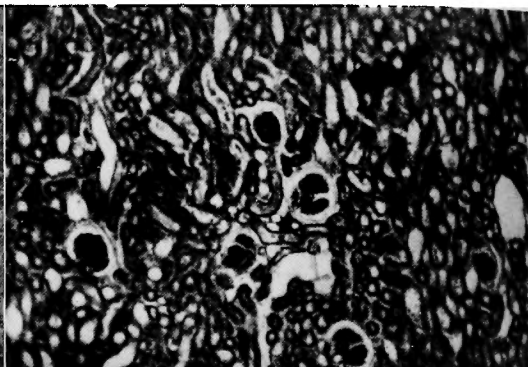


Fig. 26. Kidney of pulsatile group perfused by means of 110cc per Kg per min

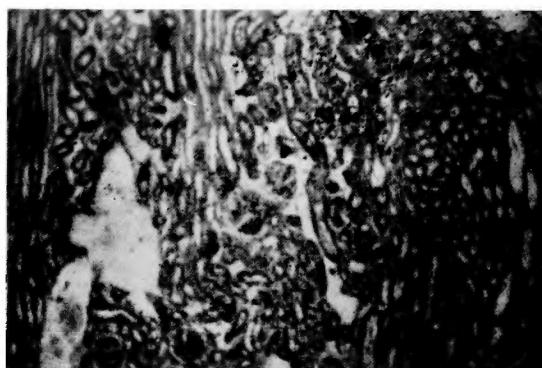


Fig. 27. Kidney of ligated group for a period of 60 min.

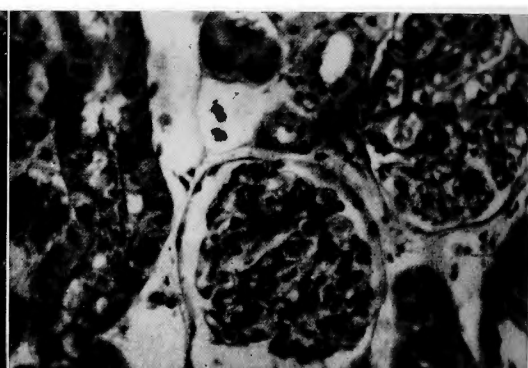


Fig. 28. Enlargement of Fig. 27.

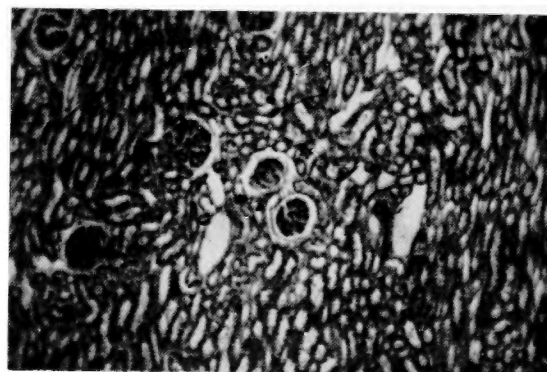


Fig. 29. Kidney of ligated group for a period of 90 min,

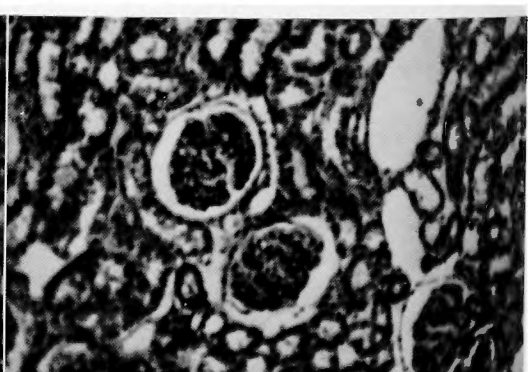


Fig. 30. Enlargement of Fig. 29,