

開心術における低体温の応用に関する研究

第2編 低体温併用体外循環における必要流量に関する研究

山口大学医学部外科学教室第1講座

(主任：八牧力雄教授)

藤 井 康 宏

〔原稿受付：昭和47年7月14日〕

Studies on Induced Hypothermia for Open Heart Surgery Part II Adequate Flow of Hypothermic Perfusion in the Dog

by

YASUHIRO FUJII

The 1st Surgical Division, Yamaguchi University School of Medicine

(Director: Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

- 1) The present study has been carried out to learn adequate flow of pumpoxygenator during hypothermia.
- 2) Adult mongrel dogs weighing 7.5 and 13.0 kg were cooled by using extracorporeal circulation incorporated with heat-exchanger until mid-esophageal temperature fell to 20° and 25°C, and then subjected to total by-pass with various flow rates for 60 minutes in the hypothermic states. Thereafter they were rewarmed and revived. Some other dogs were given 1mg/kg of phenoxybenzamine hydrochloride prior to the experiment. Before and after the hypothermic perfusion blood buffer base, (A-V)Do₂ and Co₂ were determined.
- 3) Seventeen clinical cases undergoing open heart surgery were reviewed, in which the operation were done under hypothermic perfusion at 20° and 25°C or so.
- 4) Results.
 - i) In view of the changes of blood buffer base, (A-V)Do₂ and Co₂ determined before and after the total by-pass of 60 minutes, flow rate of 30 ml/kg/min. or more at 20°C (Table 1, 2 and Fig. 1-3) and one of 40 ml/kg/min. or more at 25°C (Table 3 and Fig. 4, 5) are thought to be desirable.
 - ii) Phenoxybrnzamine hydrochloride is thought to improve markedly the peripheral circulation, because a marked decrease in blood buffer base at the end of the total by-pass was followed by a complete recovery from this disorder on revival.
 - iii) In patients cooled to 20°C or so the by-pass period and the flow rate were, on the average, 96 minutes and 42 ml/kg/min., respectively. during deep hypothermia. In those cooled to 25°C or so they were 76 minutes and 59 ml/kg/min. On revival

from the hypothermic states the base excess averaged -10.9 mEq/L in the former and -8.5 mEq/L in the latter (Table 4,5) These data are considered to be reasonable.

緒 言

最近、乳幼児の重症心疾患症例に対しても積極的に開心術が行なわれているが、この際、人工心肺による体外循環法に比し、低体温法の優位性が報告されている^{30) 33)}。しかし単純超低体温といえども血流遮断時間には自から限界があり、著者の実験では 20°C の超低体温下といえども40分以上の完全循環停止は不利であり、それよりも体外循環を用いることにより、加温蘇生時の血液 buffer base は改善され、蘇生率は著しく向上した²⁵⁾。このことは体温 20°C および 10°C で完全循環停止を行い、脳代謝への影響を検討した口羽²⁷⁾の実験によっても証明されており、単純超低体温下に乳児期開心根治手術を行っている日笠¹⁸⁾等も加温蘇生時には部分体外循環を併用して、血流遮断時間の短縮をはかっている。

教室ではファロー氏四徴症、その他複雑な心奇型の修復に際し、 20°C 迄灌流冷却を行い、必要に応じて間歇的完全循環停止を行っているが、この際、問題となることは、一定の時間完全体外循環を行った際、何度の低体温で、少くともどれだけの流量が必要であるかと云うことである。

著者は体温 20°C ならびに 25°C における60分間の完全体外循環を行い、酸塩基平衡ならびに血液ガスの変動より必要流量を決定せんとし以下の実験を行った。

I. 体温 20°C 、60分間完全体外循環における必要流量に関する検討

方 法

体重 $7.5\sim 13.0\text{kg}$ の雌雄雑犬を用い、Nembutal (sodium pentobarbital) 40mg/kg を静注し、気管内挿管の下に室内空気により陽陰圧人工呼吸を行った後、左側の大腿動・静脈より大動脈ならびに右房までそれぞれ細いビニール管を挿入し、動脈圧、中心静脈圧の測定と採血の用に供した。heparin 20mg の静注後、右側の大腿動・静脈を露出し、前者に送血用カニューレを、後者に脱血用カニューレを下大静脈迄挿入し、人工心肺と連結した。

次いで右側第4肋間で開胸し、心膜を横膈膜神経の前方で縦切開し、上・下大静脈の根部にテープを懸け

て、血流遮断の用意をした。上大静脈には右心耳先端より脱血用カニューレを挿入し、これも人工心肺に連結した。

人工心肺装置は1基の sigma motor pump と気泡型人工肺よりなり、動脈側回路に Brown-Harrison 型熱交換器を加えた。装置充填液には約6時間前に採取した同種新鮮血を乳酸化リンゲル液で 20% に稀釈したものを用いた。全充填液量は $1,200\sim 1,750\text{ml}$ であった。

体温は中部食道ならびに直腸内にサミスターを挿入して測定した。脱血は落差吸引で行い、送血との均衡が得られた後、部分体外循環のまま熱交換器により灌流冷却を開始し、食道温が 20°C に下降した時点で完全体外循環に移行し、所定の流量で60分間灌流を行った。この際、直腸温は食道温より $0.8\sim 2.3^{\circ}\text{C}$ (平均 1.6°C) 高かった。この間、食道温を $20\pm 1^{\circ}\text{C}$ に保持するようにつとめた。

60分間の灌流終了後、直ちに加温を行い、食道温が 34°C 以上となり、活発な心拍動を確認した後、人工心肺の運転を停止した。冷却ならびに加温時は可及的高流量で灌流を行った。 20°C における完全体外循環中の流量は 15ml/kg/min 、(6頭)、 20ml/kg/min 、(7頭)、 25ml/kg/min 、(7頭)、 30ml/kg/min 、(8頭)、 40ml/kg/min (4頭) とした。他の3頭において、末梢循環の改善を目的として Dibenzylamine (phenoxy-henzamine hydrochloride) を予め 1mg/kg の割合で人工心肺装置内に添加し、60分間 30ml/kg/min の流量で灌流した。

灌流前、冷却終了時 (食道温 20°C)、60分完全体外循環終了時、加温蘇生時に動脈血および混合静脈血を嫌氣的に採取し、それぞれの酸素含有量 (Co_2)、炭酸ガス含有量 Cco_2 、ヘマトクリット値 (Ht)、pHを測定した。 Cco_2 、Ht、pHの値より Singer and Hastings⁵⁵⁾ の nomogram を用い、血液 buffer base (以下血液 b. b. と略す) を求めた。 Co_2 (vol %), Cco_2 (vol %) は Van Slyke and Neill⁶⁶⁾ 法、Ht (%) は毛細管ヘマトクリット計 (Adams Readcrit microhematocrit centrifuge) で測定し、 Cco_2 (vol %) はこれに 0.45 を乗ずることにより mM/L に換算した。pH (恒温槽温度 37°C) 測定には血液ガス分析装

Table 1. Changes of blood buffer base when cooled to 20 C

Flow Rate ml/kg/min.	Buffer Base, mEq/L			
	Pre-cooling	Cooling	End of Total Perfusion	Re-warming
15	39.0±1.5	36.1±3.3	32.9±2.9	33.7±2.9
20	43.3±4.4	38.4±3.9	35.5±4.9	35.2±4.8
25	39.9±3.1	35.5±2.5	34.3±2.9	35.1±3.4
30	38.5±2.2	33.0±4.6	33.0±5.1	32.8±4.7
40	41.3±3.9	37.8±3.1	37.6±3.5	37.5±2.1
*30	33.0±5.1	30.3±7.1	26.3±6.1	31.6±6.8

* Dibenzyliline of 1mg/kg was given.

置 (I. L. meter, Model 113) を用いた。

成績

1) 流量と血液 b. b. の変動

各流量に対する血液 b. b. の変動は表 1, 図 1 に示す如く, 冷却により減少し, 食道温 20°C における 60 分の完全体外循環後では流量 25 ml/kg/min. またはそれ以下の 3 群では血液 b. b. は更に減少したが, 30 お

よび 40 ml/kg/min. の 2 群では殆んど減少しなかった。Dibenzyliline 添加灌流群では流量が 30 ml/kg/min. にもかかわらず完全体外循環終了時に血液 b. b. は著しく減少したが, 加温終了時には他の群に比較して血液 b. b. の回復は顕著であった。各流量群における 60 分完全体外循環前後の血液 b. b. の差は図 2 の如くで, 流量 30 ml/kg/min. またはそれ以上ではその差は殆んどなく, 20 ml/kg/min. 群と 30 ml/kg/min. 群との間には統計学的に有意差を認めた ($P < 0.05$).

2) 動脈血・混合静脈血酸素含有量較差 (A-V) Do_2 と流量との関係

食道温 20°C で 60 分間完全体外循環を行った前後の (A-V) Do_2 を流量別に示せば表 2 の如くなる。更

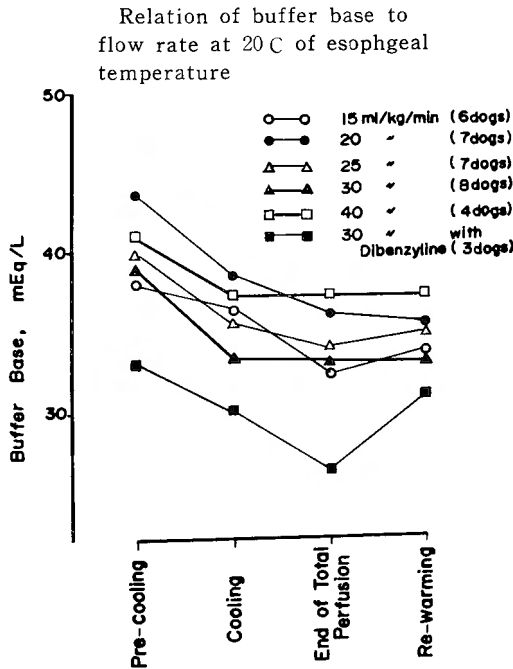


Fig. 1. This graph relates changes of blood buffer base to various flow rates during total perfusion for 60 minutes at 20 C of esophageal temperature in the dog.

Table 2. Changes of (A-V) Do_2

Flow Rate ml/kg/min	(A-V) Do_2 , vol %	
	20 C of Esophageal Temperature	End of Total Perfusion
15	3.21±0.59	8.44±1.08
20	5.41±1.92	10.04±2.26
25	2.89±1.62	5.25±0.94
30	6.43±3.61	6.71±1.73
40	3.65	4.53

に, 完全体外循環前後の (A-V) Do_2 の差と流量との関係を図示すれば図 3 の如くなる。流量が増すに従い完全体外循環前後の (A-V) Do_2 の差は減少し, 30 ml/kg/min. またはそれ以上で殆んど差を認めなかった。

流量 20 ml/kg/min. 群と 30 ml/kg/min. 群の間では統計学的に有意差を認めた ($P < 0.05$).

小 括

食道温 20°C において 60 分間完全体外循環を行い, 血

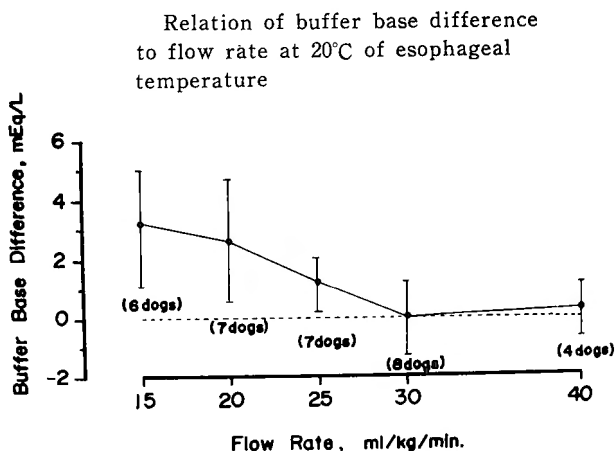


Fig. 2. This graph shows the difference in blood buffer base determined before and after 60 minutes of total perfusion with various flow rates at 20°C of esophageal temperature in the dog.

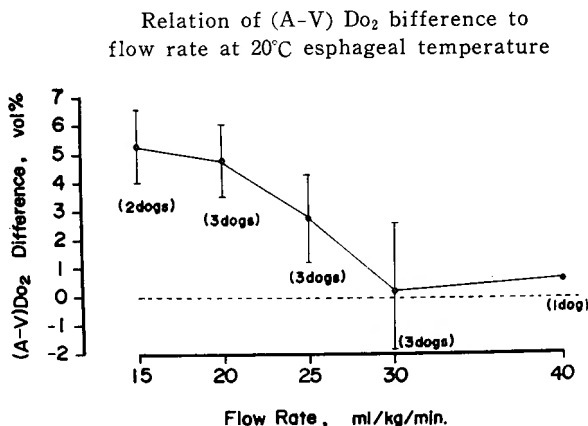


Fig. 3. This graph shows the difference in (A-V) DO_2 determined before and after 60 minutes of total perfusion with various flow rates at 20°C of esophageal temperature in the dog.

液 b. b. および (A-V) DO_2 の変動より必要流量を検索した。即ち、完全体外循環前後の血液 b. b. の差および (A-V) DO_2 の差は流量の増加に従い減少し、流量 30 ml/kg/min. またはそれ以上では殆んど差を認めなかった。

以上の結果より、20°Cの超低体温下といえども、60分の完全体外循環を行う場合には少なくとも 30 ml/kg/min. の流量が必要と考えられる。しかし、Dibenzyl-line の投与により、流量が 30 ml/kg/min. でも完全体外循環後には血液 b. b. の著しい減少を認めたが、

これは末梢血管の拡張により、末梢循環がよりよく保たれた結果と思われ、加温終了時における血液 b. b. の回復は他群に比して良好であった。即ち、体外循環中の末梢循環改善という点よりみれば Dibenzyl-line の投与は有利である。

Ⅱ. 体温25°C、60分間完全体外循環における必要流量に関する検討

方法

体重 8.5~17.5 kg の雑犬を用い、実験Ⅰと全く同様

の方法で食道温25℃まで冷却し、所定の流量で60分間完全体外循環を行い、その間の流量は 30ml/kg/min., 35 ml/kg/min., 40 ml/kg/min., 50 ml/kg/min. (各群3頭づつ)とし、別の3頭に対して Dibenzyline 1mg/kg を装置内に添加し、35 ml/kg/min. の流量で灌流した。

灌流前、冷却終了時、完全体外循環終了時、加温蘇生時の血液 b. b. を測定した。更に完全体外循環前後の各混合静脈血の酸素含有量 Cvo_2 をも測定した。

成績

1) 流量と血液 b. b. の変動

食道温25℃における60分間完全体外循環前後の血液 b.b. の変動を流量別に示せば表3の如くなる。更に完

全体外循環前後の血液 b. b. の差を各流量毎に比較すると図4の如くなる。即ち、流量が増加するに従い、血液 b. b. 差は僅少となり、40 ml/kg/min. またはそれ以上では負となる。30ml/kg/min 群と35 ml/kg/min 群との間で統計学的に有意差を認めた ($P<0.05$)。

Dibenzyline を投与し、35 ml/kg/min. の流量で60分間完全体外循環を行った群では Dibenzyline を投与しないで同流量で灌流した群に比較して、完全体外循環前後の血液 b. b. 差は著しく大きくなった。

2) 流量と混合静脈血酸素含有量との関係

完全体外循環前後で混合静脈血酸素含有量 Cvo_2 を求め、その差を各流量毎に比較した。

流量 30 ml/kg/min. 群と 35 ml/kg/min. 群では

Table 3. Changes of blood buffer base when cooled to 25℃

Flow Rate ml/kg/min	Buffer Base, mEq/L			
	Pre-Cooling	Cooling	End of Total Perfusion	Re-warming
30	35.0 ± 4.95	32.0 ± 2.19	27.3 ± 0.46	28.0 ± 1.43
35	37.3 ± 3.76	32.7 ± 0.61	32.2 ± 2.09	29.0 ± 0.81
40	37.7 ± 2.93	30.5 ± 4.26	30.8 ± 4.91	32.2 ± 7.61
50	39.2 ± 5.09	30.3 ± 2.63	30.5 ± 2.51	30.3 ± 1.84
*35	34.3 ± 6.71	30.3 ± 4.02	27.3 ± 2.86	30.3 ± 4.91

* Dibenzyline of 1mg/kg was given

Relation of buffer base difference to flow rate at 25℃ of esophageal temperature (3 dogs)

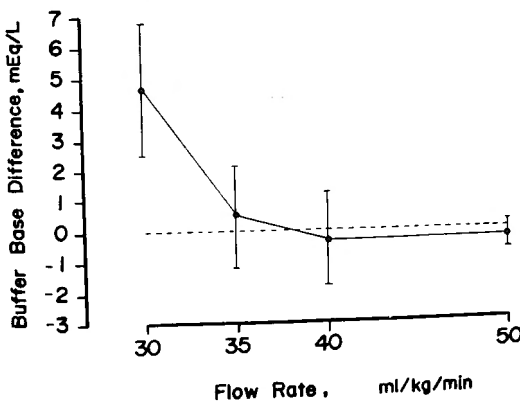


Fig. 4. This graph shows the difference in blood buffer base determined before and after 60 minutes of total perfusion with various flow rates at 20℃ of esophageal temperature in the dog.

Relation of Cvo_2 difference to flow rate at 25℃ of esophageal temperature (3 dogs)

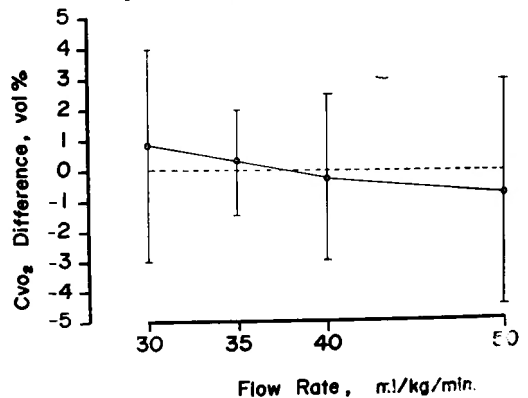


Fig. 5. This graph shows the difference in Cvo_2 determined before and after 60 minutes of total perfusion with various flow rates at 25℃ of esophageal temperature in the dog.

冷却終了時よりも完全体外循環終了時の Cvo_2 が低値を示したが、40 ml/kg/min. 群と 50 ml/kg/min. 群では後者の方が高値を示した (図5)。しかし各群とも偏差が大きく、統計学的差異は認められなかった。

Dibenzyliline を投与した流量 35 ml/kg/min. 群では非投与の同流量灌流群に比し、 Cvo_2 の差が大きかった。

小 括

食道温 25°C で60分間完全体外循環を行い、血液 b. b. および Cvo_2 の完全体外循環前後値の差について各流量群を比較した。流量の増加と共にそれらの値は僅少となり、流量 40 ml/kg/min. 以上では負となった。従って25°Cの超低体温下といえども60分間完全体外循環を行う場合には、少なくとも 40 ml/kg/min. の流量が必要と思われる。

Dibenzyliline 投与により完全体外循環前後の血液

b. b. および Cvo_2 の差は Dibenzyliline を投与しない同流量群に比較して著しく大きくなったが、加温による回復はより良好で、実験 I におけると同様の結果を得た。

Ⅲ. 臨床例に対する検討

我々は体外循環を用いて灌流冷却下に開心術を行っているが、VSD, PS, 比較的軽症の TOF に対しては食道温25°C~28°C迄冷却し、10分前後の間歇的上行大動脈遮断下に手術を行い、重症 TOF またはその他の複雑な心奇型に対しては一時的完全循環停止の必要を予測し、食道温20°C迄冷却している。

既述の如く血液ガスならびに血液 b. b. の変動より食道温20°Cおよび25°Cの低体温においても、60分の完全体外循環を行う場合にはそれぞれ 30 ml/kg/min., 40 ml/kg/min. またはそれ以上の流量が必要である

Table 4. Changes of base excess in open heart cases cooled to 20°C

Patient	Sex	Age (year)	Diagnosis	Esophageal Temperature (°C)	Pumping Time (min)	Total Perfusion Time (min)	Flow Rate (ml/kg/min)	Base Excess (mEq/L)
Y. K.	Male	21	TOF	21.5	130	95	40	- 8
M. A.	Female	2	TOF	21.5	152	100	40	-15.5
T. K.	Female	5	TOF	20.2	110	80	40	-13
A. T.	Male	13	TOF	20.5	130	92	40	-11
K. H.	Female	2	TOF	21.2	162	115	50	- 7
Average				20.9	137	96	42	-10.9

Table 5. Changes of base excess in open heart cases cooled to 25°C

Patient	Sex	Age (year)	Diagnosis	Esophageal Temperature (°C)	Pumping Time (min.)	Total Perfusion Time (min)	Flow Rate (ml/kg/min)	Base Excess (mEq/L)
M. M.	Female	7	TOF	24.6	100	65	50	-15
T. H.	Female	7	VSD+PS	23.7	138	92	70	- 8
I. M.	Male	4	VSD	26.5	45	25	60	-18
Y. Y.	Male	11	TOF	25	115	80	70	- 9
Y. S.	Female	13	VSD+PH	24.5	200	135	50	- 9
K. T.	Male	5	VSD	26.5	51	33	50	- 1
T. H.	Male	12	TOF	24.2	105	70	60	- 6
K. N.	Male	6	VSD	26	45	28	60	- 6
Y. T.	Female	11	TOF	24.5	185	152	40	- 9
M. K.	Male	4	TOF	23	150	105	80	- 8.5
S. K.	Male	2	TOF	24.5	105	59	50	-10
Y. Y.	Male	4	VSD+PH	25.5	92	65	70	- 2
Average				24.9	111	76	59	- 8.5

ことを実験的に確認したが、臨床例においてもこの指標が妥当であるか否かを知るために、略々同様の条件下に手術を行った症例について検討を加えた。

対象ならびに方法

症例は当科で開心術を行ったものの内、食道温20°Cまたは25°C前後の超低体温下で完全体外循環を行った17例を選んだ。20°C迄冷却して手術を行った5例はすべてTOF(表4)、25°Cで手術を行った12例は、TOF 6例、VSD 5例、VSD+PS 1例であった(表5)。

まず、気管内挿管による全身麻酔(GOF)下に、橈骨動脈ならびに肘静脈より、それぞれ動脈圧、中心静脈圧測定用チューブを挿入し、心電図(第Ⅱ肢誘導)を術中連続的に記録した。胸骨正中切開で開胸し、上行大動脈、肺動脈、上・下大静脈にそれぞれテープを懸け、血流遮断の用意をした。heparin 1.5 mg/kgを静注し、右心耳より上大静脈へ、外腸骨静脈より下大静脈へ脱血用カニューレを挿入し、送血用カニューレは外腸骨動脈へ挿入した。

人工心肺装置は1基のDe-Bakey型roller pumpとdisposable sheet oxygenatorより成り、動脈側回路にBrown-Harrison型熱交換器を加えた。脱血は落差吸引で直接oxygenatorへ導き、脱送血のバランスはoxygenatorの液面で調節した。装置充填液は前日に採血したACD新鮮血を用いたか、これに乳酸化リンゲル液を加え20%に稀釈し、更に充填血液500mlに対し0.3molのTris液11mlとheparin 5mgを添加した。

人工心肺を始動し、先づ、部分体外循環で脱送血の均衡を得た後、心尖部より左室へventing tubeを挿入し、これも人工心肺に連結した。熱交換器による灌流冷却を行い、食道温30°C前後で完全体外循環に移行し、所定の体温に達した後、冷却を中止し、開心術を行った。心内手術終了後40~42°Cの温水を熱交換器に灌流し、加温を行った。食道温、直腸温が34°Cまたはそれ以上となり、活発な心拍動を確認した後、人工心肺の運転を停止した。

灌流終了時に動脈血を嫌氣的に採取し、I. L. meter (Model 113)を用いて PO_2 、 P_{CO_2} 、(pH恒温槽温度37°C)を測定した。 PO_2 、 P_{CO_2} のI. L. meter較正には既知濃度ガスをを用いた。

base excessはSiggard-Andersen⁵⁷⁾のnomogramから求めた。

成績

1) 体温20°Cで手術を行ったTOFの5例では平均

総体外循環時間137分(110~162分)、平均完全体外循環時間96分(80~115分)、冷却時平均食道温20.9°C(20.2~21.5°C)、平均流量42ml/kg/min(40~50ml/kg/min)で、bypass終了時の平均base excess -10.9 mEq/L(-7~-15.5 mEq/L)であった(表4)。

但しこのbase excessは完全体外循環時間が60分を越えた時点と加温時に7%重曹水16.6 mEq/L(20ml)~33.2 mEq/L(40ml)を投与し、適宜補正した値である。

2) 体温25°Cでは手術を行った12例で平均総体外循環時間111分(45~185分)、平均完全体外循環時間76分(28~152分)、冷却時平均食道温24.9°C(23~26.5°C)、平均流量59ml/kg/min.(50~80ml/kg/min.)で、bypass終了時base excess 8.5mEq/L(-1~-15mEq/L)であった(表5)。この中完全体外循環時間が60分以内の4例(表5のI.M., K.T., K.N., S.K.)ではbypass終了直後base excessは平均-8.8mEq/L(-1.0~-18.0 mEq/L)で、60分を越えた他の8症例では平均-8.3mEq/L(-2~-15 mEq/L)で、後者は20°C冷却群と同様の補正を行ったものである。

小括

1) 食道温20°C冷却群の完全体外循環時の流量は平均42ml/kg/min、25°C冷却群のそれは59ml/kg/min.で我々の実験よりすれば略々充分な流量で、完全体外循環が60分を越えた症例に対しては補正したとはいえ、両群におけるbypass終了時のbase excessはそれぞれ平均-10.9 mEq/L、-8.3mEq/Lで大差がなかった。

2) 25°C冷却群の中、完全体外循環時間が60分未満の症例ではbypass終了時のbase excessは平均-8.8mEq/L、60分またはそれ以上の症例では平均-8.3 mEq/Lで、後者では補正されたとはいえ、両群において大差はなかった。

3) TOFの完全体外循環時間は20°C冷却群も25°C冷却群もそれぞれ96分と76分であったが、前者では術中20分前後の完全循環停止を2~3回反復したにもかかわらず、両群におけるbypass終了時のbase excessには大差がなかった。

4) 1)、2)、3)より考按するに我々の行っている臨床例に対する体外循環は略々満足すべきものであると思われる。

考 按

開心術の手段として人工心肺および低体温、または両者の併用が行われているが、その主流はやはり人工心肺と思われる。

しかし、体外循環そのものにアチドーシスが随伴することは Gibbon¹³⁾による臨床応用の当初から注目されており、この対策として可及的高流量で灌流するか、あるいは流量不足を低体温の併用によって補うかである。

灌流冷却による低体温法は Gollan¹⁴⁾の基礎的研究にはじまるが、Sealy⁵⁴⁾等による臨床応用の成功以来注目されるようになった。本法は表面冷却と異なり、冷却ならびに加温が迅速であるばかりでなく、低体温に伴う循環不全を防止することが出来るが、反面、加温時における気泡発生⁵⁹⁾の報告もあり、さらに血液ガス代謝または酸塩基平衡の破綻^{35), 46)}、適正流量⁶³⁾など解明すべき多くの問題が残されている。著者等は熱交換器を内臓した人工心肺装置を用い、通常の開心術では30°C前後の軽度低体温を、ファロー氏四徴症その他の複雑な重症心疾患に対しては25°Cまたは20°Cまで積極的に冷却し、必要に応じて1回20分以内の完全循環停止を行っている。

灌流冷却では流量の多い臓器ほど速かに冷却されるため、体内に過度勾配が生じやすく、これがアチドーシスの重大な原因であると云われているが¹⁰⁾、Peirce⁴⁸⁾、田崎⁶²⁾等は低流量灌流ほど皮膚ならびに筋肉の如き末梢組織に血行不全を来すため、高流量で灌流する方が有利であると述べ、三枝⁵²⁾等も流量が多ければ多いほど体内は均等に冷却され、血中乳酸値の変動も軽度であると報告している。さらに Belsey³⁾、Gordon¹⁶⁾、Lesage²⁸⁾等によれば脳温は常に食道温より遅れて変動するため、完全循環停止を行う場合には温度較差をなくするために高流量で灌流し、更に熱交換器による冷却、加温は緩除に行い、脳血管の攣縮を防止するため P_{CO_2} を 40 mmHg 以上に維持する必要があると述べている。低温では酸素・ヘモグロビン解離曲線は左方へ移動し、組織への酸素供給が困難となるが⁴⁶⁾、Ogata³⁹⁾、卜部⁶⁵⁾等は低温においても流量が充分であれば、アチドーシスは出現しないとし、Gollan¹⁵⁾、伊福¹⁹⁾は低温では血漿溶解酸素が増加するため、解離曲線の左方移動はそれほど問題にはならないと述べている。次に灌流冷却法における必要流量に関しては Neville³⁸⁾、Shield⁵⁶⁾等は脱血量に応じた可及的高流

量で灌流を行い、Trede⁶⁴⁾は体温の低下に従い減少すべきであるが、20°C 以下でも 50 ml/kg/min. は必要であるとし、中西³⁵⁾は15°Cでも 40 ml/kg/min. 以下の流量では常温に復する際、組織の酸素不足を生じるので、それ以上の流量が必要であると述べている。亀谷²³⁾は灌流冷却により10°C迄冷却を行い、この温度で中等度流量 (41~70 ml/kg/min.) において、はじめて酸素消費量の増加を認めなかった。

従って10°Cといえども長時間の灌流を行う場合にはこれ以上の流量が必要であるとし、田崎⁶³⁾は酸素消費量、混合静脈血酸素飽和度より、37°Cで 80 ml/kg/min., 30°Cで 60 ml/kg/min., 20°Cでは 30 ml/kg/min. の流量が必要であると言う。更に、太田⁴³⁾は30°Cにおける30分間完全体外循環を行い、酸塩基平衡の面より 30 ml/kg/min. 以上の流量が望ましいと述べている。

著者は60分間の低温灌流を行い、酸塩基平衡、血液ガスの変動より、20°Cで少なくとも 30 ml/kg/min., 25°Cでは少なくとも 40 ml/kg/min. の流量が必要であることを実験的に確めた。

池園²⁰⁾によれば、低体温下体外循環では、血液粘稠度の上昇と血管収縮のため、末梢循環不全を来し、末梢に捕捉された嫌気性代謝産物は加温後はじめて循環系に放出され、アチドーシスを生じてくる。著者もこの点に着目し、末梢血管拡張の目的で Dibenzyliline 1 mg/kg を投与したところ、体温20°C、25°Cのいずれの場合も完全体外循環中にアチドーシスはより顕著となったが、加温により速やかに回復した。しかし、60分の完全体外循環を行う場合、著者の実験結果より Dibenzyliline を投与しなくとも20°Cで30ml/kg/min. またはそれ以上、25°Cで 40 ml/kg/min. またはそれ以上の流量で灌流を行えば、末梢に蓄積した嫌気性代謝産物は加温過程において充分代謝されうるものと考えられる。

太田⁴⁴⁾によれば、Dibenzyliline 投与により末梢血管が拡張し、心拍出量は僅かに増大するが、本剤の心筋への影響が不明であるためファロー氏四徴症の如く心不全に陥り易い症例には使用すべきではないとし、Taguchi⁶¹⁾等も Dibenzyliline 使用により術後の出血量が著明に多かったと報告していることより、出来れば本剤の使用は慎重に行うべきであろう。

臨床においても、25°C前後で平均 59 ml/kg/min., 20°C 前後では平均 42 ml/kg/min. の流量で灌流を行ったが、灌流終了時の base excess は -10 mEq/L

程度であり、諸家^{22),70)}の報告と併せ考え、略々満足すべきものと思われる。

総括ならびに結語

1) 実験的に次のことを実証した。

i) 血液 buffer base ならびに動静脈酸素含有量較差の変動よりみて、体温20°Cで60分間完全体外循環を行う場合、少くとも 30 ml/kg/min. の流量が必要である。

ii) 血液 buffer base ならびに混合静脈血酸素含有量の変動よりみて、体温25°Cで同様の体外循環を行う場合、少くとも 40 ml/kg/min. の流量が必要である。

iii) Dibenzylidine を投与すれば、本剤を投与しない場合に比して、上記と同様の低体温で、しかも上記の如き必要流量を以て行った60分の完全体外循環の後、血液 buffer base は著明に減少するが、加温蘇生の段階では等しく速かに回復する。

2) 体外循環下に開心術を受けた17症例において、体温20°Cで平均流量 42 ml/kg/min. (平均完全体外循環時間96分)、25°Cで平均流量 59 ml/kg/min. (平均完全体外循環時間76分)であった。加温蘇生時の base excess はそれぞれ平均 -10.9 mEq/L, -8.5 mEq/L で、諸家の報告よりすれば略々満足すべき結果であった。

本論文の要旨は、第21回日本胸部外科学会総会、第22回日本胸部外科学会総会に於て発表した。概筆にあたり御指導並びに御校閲を賜った恩師八牧力雄教授、兼行俊博助教授に深謝するとともに、援助協力下さった教室員各位に感謝する。

参 考 文 献

- 1) Angelakos, T.E. Deutsch, S. and Williams, L.: Sensitivity of the hypothermic myocardium to calcium. *Circulation Res.*, 5: 196, 1957.
- 2) Angelakos, T.E. and Torres, J.C.: Cardiac excitation and conduction under hypothermia. *Physiologist (abstracts)*, 8: 318, 1965.
- 3) Belsey, R. H. R. and Keen, G.: Profound hypothermia in cardiac surgery. *J. Thorac. & Cardiovas. Surg.*, 56: 497, 1968.
- 4) Bernhard, W. F., Curoll, S. E., Schwarz,

- H. F. and Gross, R. E.: Metabolic alterations associated with profound hypothermia and extracorporeal circulation in the dog and man. *J. Thorac. Surg.*, 42: 739, 1961.
- 5) Bigelow, G. W., Callaghan, C. G. and Hopps, A. J.: General hypothermia for experimental intracardiac surgery. *Ann. Surg.*, 132: 531, 1950.
- 6) Bigelow, G.W., Lindsay, W.K., Harrison, R.C., Gordon, R.E. and Greenwood, W.F.: Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperature. *Am. J. Physiol.*, 160: 125, 1950.
- 7) Bjork, V. O.: An effective blood heat exchanger for deep hypothermia in association with extracorporeal circulation but excluding the oxygenator. *J. Thorac. & Cardiovas. Surg.*, 40: 237, 1960.
- 8) Blair, E.: A physiologic classification of clinical hypothermia. *Surg.*, 58: 609, 1965.
- 9) Covino, B.G. and D'Amato, H.E.: Mechanism of ventricular fibrillation in hypothermia. *Circulation Res.*, 10: 148, 1962.
- 10) Fisher, B., Fedor, E. J. and Smith, J. W.: Temperature gradient associated with extracorporeal perfusion and profound hypothermia. *Surg.*, 50: 758, 1961.
- 11) 船木治雄: 第21回日本胸部外科学会追加口演. *日胸学会誌*, 17: 363, 1969.
- 12) Garrey, E.: Nature of fibrillated contractions of the heart. *Am. J. Physiol.*, 33: 394, 1944.
- 13) Gibbon, J.H.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Med.*, 37: 171, 1954.
- 14) Gollan, F., Bloss, P. and Schuman, H.: Studies on hypothermia by means of pump oxygenator. *Am. J. Physiol.*, 171: 331, 1952.
- 15) Gollan, F., Hoffman, J.E. and Jones, R.H.: Maintenance of life of dogs below 10°C without hemoglobin. *Am. J. Physiol.*, 179: 640, 1954.
- 16) Gordon, A.S., Meyer, B.W. and Jones, J.C.: Open heart surgery using deep hypothermia without an oxygen. *J. Thorac. & Cardiovas. Surg.*, 40: 787, 1960.
- 17) Haggard, W.H., Greenberg, A.L., Cohen, H.L. and Rakieten, N.: Studies on the absorption, distribution and elimination of alcohol. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 71: 358, 1941.

- 18) 日笠頼則, 城谷 均, 里村紀作, 都志見久令男, 阿部弘毅, 横田祥夫, 岡本好史, 河合 淳, 村岡隆介, 森 忠三, 神谷哲郎, 田村時緒, 浅輪善行: 乳児に対する超低温下開心術. 日本臨床, 25: 124, 1967.
- 19) 伊福真澄: 超低体温併用の体外循環に於ける循環血中の気泡発生並びに物理的溶解酸素に就いて. 長崎医学会誌, 38: 158, 1963.
- 20) 池園悦太郎: 人工心肺を使用する開心術の麻酔. 外科治療, 15: 682, 1966
- 21) 石田益偉: 超低温下循環停止に関する実験的研究—重要臓器の組織呼吸面から見た循環停止に対する Cytochrom C および Predonisolone の効果—. 日. 外. 宝. 37: 304, 1968.
- 22) 五十川久士: 開心術に於けるアテドーシス補正の血行動態に及ぼす影響—実験的並びに臨床的研究—. 新潟医学会誌, 81: 228, 1967.
- 23) 亀谷 忍: 血液冷却による低体温下の酸素消費量の実験的及び臨床的研究—特に温度の分布と流量との関連について—. 日胸外会誌, 11: 21, 1963.
- 24) 兼行俊博: 超低体温下循環停止に関する実験的研究, 特に Buffer Base の変動及び主要臓器の病理組織学的所見. 日. 外. 宝. 34: 760, 1965.
- 25) 兼行俊博, 江里健輔, 藤井康宏, 小田達郎, 千原龍夫, 八牧力雄: 開心術に於ける体外循環と低体温に関する考察. 第22回日本胸部外科学会総会(福岡).
- 26) Klingman, G.I., Haag, H.B. and Bane, R.: Studies on severe alcohol intoxication in dog. 11 Mechanisms involved in the production of hyperglycemia, hypokalemia and hemoconcentration. Quart. J. Studies Alc., 19: 543, 1958.
- 27) 口羽和雄: 体外循環超低体温法による循環停止下開心術の研究—循環停止の脳の代謝に及ぼす影響—. 医学研究, 36: 602, 1966.
- 28) Lesage, A. M., Freese, J. W., Sealy, W. C. and Young, W. G.: Study of the effects of complete circulatory arrest in the profoundly hypothermic dog. Surg. Forum, 11: 188, 1960.
- 29) Lesage, A. M., Sealy, W. C., Young, W. G. and Lee, J. M.: Experimental studies on profound hypothermia induced and reverted with a pump oxygenator. Ann. Surg., 156: 831, 1962.
- 30) Lillehei, C. W., Todd, B. D., Levy, J. M. and Ellis, J. R.: Partial cardiopulmonary bypass, hypothermia, and total circulatory arrest. J. Thorac. & Cardiovas. Surg., 58: 530, 1969.
- 31) Lewis, F. J. and Taufic, M.: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia. 1. Experimental accomplishments and the report of one successful case. Surg., 33: 52, 1953.
- 32) MacGregor, C. D., Armour, A. J., Goldman, S. B. and Bigelow, G. W.: The effects of ether, ethanol, prepanol and butanol on tolerance to deep hypothermia. Dis. Chest, 50: 523, 1966.
- 33) Mohri, H., Dillard, D. H., Crawford, W. E., Martine, E. W. and Merendino, K. A.: Method of surface-induced deep hypothermia for open-heart surgery in infant. J. Thorac. & Cardiovas. Surg., 58: 262, 1969.
- 34) Mouritzen, C. V. and Anderson, M. N.: Mechanisms of ventricular fibrillation during hypothermia. J. Thorac. & Cardiovas. Surg., 51: 585, 1966.
- 35) 中西正三: 超低体温による開心術の研究—特に血液ガス代謝, 糖代謝, 酸塩基平衡並びに循環状態について. 日胸外会誌, 10: 318, 1962.
- 36) 桧崎靖人: 超低体温下循環停止に関する実験的研究—重要臓器の組織並びに組織呼吸に及ぼす循環停止の影響—. 日. 外. 宝. 34: 1028, 1965.
- 37) Neville, W. E., White, R. J. and Verdure, J.: Relationship of flow rate excess lactate and buffer base during closed chest profound hypothermia perfusion with a pump-oxygenator. Surg., 55: 281, 1964.
- 38) Neville, W. E., Kameya, S., Bloor, B. and Clowes, G. H. A.: Profound hypothermia and complete circulation interruption. Experimental and clinical physiological observations. Arch. Surg., 8: 108, 1961.
- 39) Ogata, T., Osborn, J. J., Kerth, W. J. and Gerbode, F.: Metabolic changes in deep perfusion hypothermia for cardiac surgery. J. Thorac. & Cardiovas. Surg., 45: 610, 1963.
- 40) 岡村 宏, 米沢利英, 涌沢玲児, 斉藤一彦, 細井靖夫, 斉藤春悦, 瀬田孝一, 新津勝宏, 松谷祐之: 開心術に対する超低体温法. 麻酔, 10: 635, 1961.
- 41) 岡村 宏, 涌沢玲児, 斉藤一彦, 千葉 淳, 瀬川修一, 新津勝宏, 松谷祐之, 佐々木隆夫, 道又央, 細井睦美, 阿部 実, 中村哲夫, 森寛志, 小田島節郎, 加藤恵子, 松本 修: 超低体温麻酔下長時間心血流遮断後の心臓蘇生法に関する実験的, 臨床的研究. 胸部外科, 13: 705, 1960.
- 42) 岡村 宏: 超低体温時並びに低温下心血流遮断時の脳波観察. 第1編低温下心血流遮断時の脳波観察. 麻酔, 8: 334, 1959.
- 43) 太田喜義: 血液稀釈低温灌流法による開心術の

- 実験的並びに臨床的研究（無血充填人工心肺）。日胸外会誌，13：92，1965。
- 44) 太田喜義，水野 明，森本和太，中村和雄，野田栄次郎，伊藤健二，呉 大順，三枝正裕：開心術に於ける Dibenzyliline (α -Adrenelgic blockade) の効果に関する研究。麻酔，16：773，1967。
- 45) Osborn, J.J.: Experimental hypothermia, respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. Am. J. Physiol., 175:389, 1953.
- 46) Osborn, J. J., Gerbode, F., Johnston, J. B., Ross, J., Ogata, T. and Kerth, W.J.: Blood chemical changes in perfusion hypothermia for cardiac surgery. J. Thorac. Surg., 42:462, 1961.
- 47) 王 昭宗：冬眠動物ゴールデン・ハムスターに於ける超低体温下循環停止に関する実験的研究。日。外。宝。34：395, 1965。
- 48) Peirce, E. C., Dabbs, C. H., Rogers, W. K., Rawson, F. L. and Tompkins, R.: Reduced metabolism by means of hypothermia and the low flow pump oxygenator. Surg. Gynec. & Obst., 107:339, 1958.
- 49) Prinzmetal, M.: Mechanism of spontaneous auricular flutter and fibrillation in man. Circulation, 7:607, 1953.
- 50) Rosenthal, T. B.: The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. J. Biol. Chem., 173:25, 1948.
- 51) Rush, B. F., Wilder, R. J., Fishbein, R. and Ravitch, M. M.: Effect of total circulatory standstill in profound hypothermia. Surg., 50:40, 1961.
- 52) 三枝 裕，大谷五良，浅野献一，永野 明，坂内五郎，庄司 佑，渥美和彦，野口輝彦，原田幸雄，亀谷 忍，中条俊夫，呉 大順，橋本 稔：人工心肺を用いた急速冷却法による直視下心臓内手術，胸部外科，14:527, 1961。
- 53) 櫛原 仔，織畑秀夫，中山耕作，市井厚吉，斉藤英夫：冬眠麻酔下心血流遮断による心臓内直視下手術の成功例。日本医事新報，1598:8, 1954。
- 54) Sealy, W. C., Young, W. G., Brown, I. W., Smith, W. W. and Lesage, A. M.: Profound hypothermia combined with extracorporeal circulation for open heart surgery. Surg., 48:432, 1960.
- 55) Singer, R. B. and Hastings, A. B.: An improved method for estimation of disturbance of acidbase balance of human blood. Medicine, 27:1081, 1953.
- 56) Shield, T. W. and Lewis, F. J.: Rapid cooling and surgery at temperature below 20 C. Surg., 46:164, 1959,
- 57) Siggaard-Andersen, O.: Blood acid base alignment nomogram. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 15:211, 1963.
- 58) Swan, H., Zeavin, L., Holmes, H. J. and Montgomery, V.: Cessation of circulation in general hypothermia. I Physiologic changes and their control. Ann. Surg., 128:360, 1953.
- 59) Swan, H., Zeavin, L., Blout, S. G. and Virtue, R. W.: Surgery by direct vision in the open heart during hypothermia. J. A. M. A., 153:1081, 1953.
- 60) 紫田茂治：超低体温時に於ける心停止とその蘇生。第1編低体温麻酔時に於ける急性心停止とその蘇生法並びに経過について，日胸外会誌15:564, 1967。
- 61) Taguchi, K., Matsuura, Y., Nakamura, S., Yoshizaki, E. and Yokoyama, T.: Clinical use of Dibenzyliline in open heart surgery with extracorporeal circulation. Observation on the effects of Dibenzyliline on acid-base balance. Hiroshima J. Med. Sci., 16:115, 1967.
- 62) 田村陽一：超低体温下循環停止に関する実験的研究—重要臓器の組織呼吸に及ぼす循環停止の影響—。日。外。宝。34:1295, 1965。
- 63) 田崎函治：低体温時（体外循環併用）の Metabolism を中心として。医学のあゆみ，52:252, 1965。
- 64) Trede, M. C. B., Foote, A. V. and Maloney, J. V.: Pathophysiologic aspects of profound hypothermia with extracorporeal circulation. Surg., 151:210, 1961.
- 65) 卜部美代志，疋島 敏，藤田健五，塩谷謙二，森 彦博，上山武史：人工心肺と超低体温の併用。胸部外科，14:462, 1961。
- 66) Van Slyke, D. D. and Neille, J. M.: The determination of gases in blood and other solution by vacuum extraction and by manometric measurement. J. Biol. Chem. 61:523, 1924.
- 67) Webb, W. R., Gupta, D. N., Cook, W. A., Sugg, W. L., Bashour, F. A. and Ural, M. O.: Effects of alcohol on myocardial contractivity. Dis. Chest, 52:602, 1967.
- 68) Yamaki, R., Lesage, A. M., Lee, M. L. and Sealy, W. C.: Deep hypothermia in the rat. Studies on survival and tolerance to circulatory arrest. Arch. Jap. Chir., 32:278, 1963.
- 69) 山本邦彦：超低体温体外循環による血液発泡現象に関する実験的研究。日胸外会誌，14:950, 1966。
- 70) 吉竹 毅：体外循環に於ける血液酸塩基平衡，胸部外科，19:7, 1966。