

人工心肺使用による直視下心臓手術後の 生体内血液の変化についての研究

——特に術後招来する貧血に関する研究——

東京女子医科大学外科教室 (主任 榊原 任教授)

清 水 寿 子
シ ミヅ トシ コ

(受付 昭和35年5月4日)

目 次

- | | |
|--|--|
| <p>第一章 人工心肺使用後の生体内血液の変化</p> <p>第一項 緒言</p> <p>第二項 術後生体内血液の変化について</p> <p>I) 末梢血液有形成分の変化</p> <p>1) 白血球の変化</p> <p>a 白血球数</p> <p>b 白血球百分率</p> <p>c 小括並に考按</p> <p>2) 赤血球の変化</p> <p>a 赤血球数</p> <p>b 耳朶血液塗抹標本における赤血球所見</p> <p>c 小括</p> <p>3) 血小板の変化</p> <p>a 血小板数</p> <p>b 小括並に考按</p> <p>II) 血清, 血漿成分の変化</p> <p>1) 蛋白質</p> <p>a 総蛋白質</p> <p>b アルブミン</p> <p>c グロブリン</p> <p>(1) α-グロブリン</p> <p>(2) β-グロブリン</p> <p>(3) γ-グロブリン</p> <p>d 小括並に考按</p> <p>2) 電解質</p> <p>a Na</p> <p>b K</p> <p>c Cl</p> <p>d Ca</p> | <p>e 小括並に考按</p> <p>第二章 体外循環使用心臓手術後に出現する貧血について</p> <p>第一項 緒言</p> <p>第二項 貧血発生と、その時期についての臨床観察</p> <p>1) 赤血球数及びヘモグロビン値の変動</p> <p>a 測定方法</p> <p>b 測定結果</p> <p>2) ヘマトクリット値の変動</p> <p>a 測定方法</p> <p>b 測定結果</p> <p>3) 血液比重の変動</p> <p>a 測定方法</p> <p>b 測定結果</p> <p>4) 末梢赤血球像</p> <p>5) 網状赤血球の変動</p> <p>a 測定方法</p> <p>b 測定結果</p> <p>6) 第二項の1)~5)までの小括並に考按</p> <p>7) 血清鉄の変動</p> <p>a 測定方法</p> <p>b 測定結果</p> <p>c 経口的鉄吸収試験</p> <p>(1) 測定材料および方法</p> <p>(2) 測定結果</p> <p>(3) 鉄吸収試験に関する小括並に考按</p> <p>d 術後血清鉄変動についての小括並に考按</p> <p>第三項 輸注赤血球生存状況に関する動物実験</p> <p>1) 人工心肺回転血を回転犬に輸注せる実験</p> <p>a 材料および実験方法</p> |
|--|--|

Toshiko SHIMIZU (Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College): Studies on the change of blood following direct visual cardiac operation using extracorporeal circulation. Especially concerning to anemia appearing postoperatively.

- b 実験成績
- 2) 人工心肺回転血を成犬に輸注せる実験
 - a 材料および実験方法
 - b 実験成績
- 3) 小括並に考按
- 第四項 骨髓像および骨髓組織の術後変化についての臨床観察
 - 1) 測定方法
 - 2) 測定結果
 - a 骨髓有核細胞数
 - b 骨髓像
 - c 骨髓の病理組織学的所見
 - 3) 小括並に考按
- 第五項 骨髓機能状況に関する動物実験
 - 1) ^{59}Fe の血漿より消失状況に関する実験
 - a 実験方法および材料
 - b 実験成績
 - 2) 鉄剤一回投与に対する ^{59}Fe の全血中出現状態に関する実験
 - a 実験材料および方法
 - b 実験成績
 - 3) 鉄剤頻回投与に対する ^{59}Fe の全血中出現状態に関する実験
 - a 実験材料および方法
 - b 実験成績
 - 4) 小括並に考按

第六項 術後貧血に対する鉄投与の臨床的治療効果
総括並に結語

第一章 人工心肺使用後の生体内血液の変化

第一項 緒言

最近直視下心臓手術の発展は目覚ましく、人工心肺装置の改良^{1)~4)}、人工心肺回転中、直後の血液変化に関する研究は数多くあるが^{5)~10)}、術後長期間、生体血液成分の変化を追った研究は数少なく、いずれも血液成分の一部についての発表である。

著者は血液成分の広範囲にわたり約70例の臨床例について、術後1~2カ月にわたり総括的観察を行った。また、とくに著変を示した赤血球の変化について追求し、臨床的に術後招来する貧血について、放射性クロム酸ナトリウムを用い動物実験を行い、輸注赤血球の生存期間を測定し人工心肺装置による破壊がその一因となり、また放射性鉄を用いて骨髓機能の術後推移を動物実験により観察し、骨髓組織の臨床例と合せて、人工心肺使用後の赤血球の破壊と産生についての相関を検討したので発表する。

なお、本文執筆中に、昭和34年6月に、術後貧血の一部についての二之宮の論文にたまたま接したが、本論文要旨はすでに共同研究者である教室の林¹¹⁾が昭和34

年4月第7回日本輸血学会において発表した。これらに関するそれ以外の論文は著者の見た範囲には見当たらない。

第二項 術後生体内血液の変化について(臨床例)。

心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、肺動脈弁口狭窄症、ファロー氏四徴症等の患者(6才~35才)で、体外循環使用直視下心臓手術を行った者の術前、術後1~2カ月にわたって種々検討した。

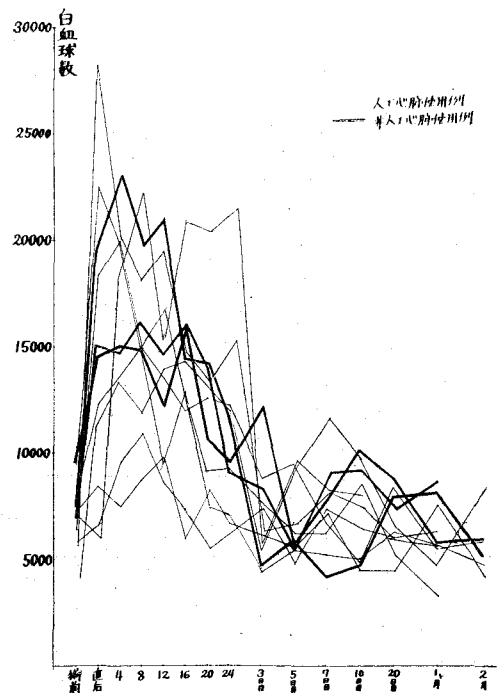
なお、教室使用の人工心肺装置は東京女子医大式¹⁰⁾で装置内血液約4000cc、回転時間は5分~30分、教室田中¹²⁾の研究によれば交換率70%程度、術中は常に出血輸血のバランスを取り、術後は重量法に基いて常に10cc/kg程度の過剰輸血を行って、術後出血に対しては、同量の補足輸血を行ったものについて検討した。

なお同一症例について総てを検査することが不可能なので、症例により検査項目を選択的に行った。非人工心肺例として僧帽弁狭窄症を選らびこれと比較検討した。

I) 末梢血液有形成分の変化

1) 白血球の変化

a 白血球数

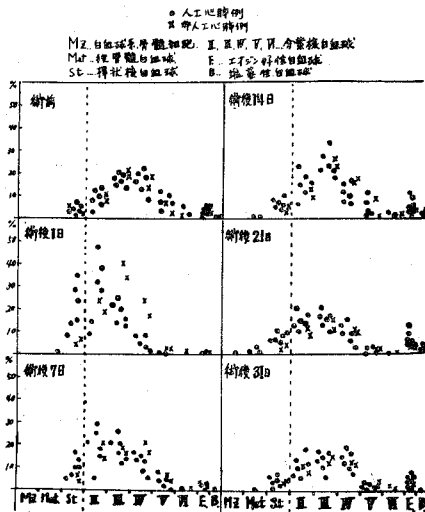


第1図 術後白血球数の変動

患者の耳朶より採血した血液について、術前、術直後、4, 8, 12, 16, 20, 24時間後にわたり白血球数の測定⁴⁹⁾を行い、非人工心肺例と比較した(第1図)。

人工心肺使用例、非人工心肺例共に術後に大多数において、3~4倍の増加があるが術後3日目頃には術前値

となり、とくに術後合併症のない限り、むしろ減少を示した。しかしこれらの白血球数の変化は、非人工心肺例との差はみとめられなかつた。



第2図 術後白血球分割の変動

b 白血球百分率

耳朶採血により塗抹標本を作り、ギムザ染色⁴⁹⁾を行つて観察した。対照例共、術後1~7日では好中球増多が見られたが、とくに人工心肺例では左方移動が強く(第2図)、末梢白血球数が正常値を示している2~3週で、後骨髓細胞や骨髄細胞の出現を見た例が少数例ではあるがみられた。人工心肺例も、非人工心肺例も共に、リンパ球、好酸球、単球、好塩基球等いずれも手術直後著減し、1週頃より漸次増加している像があつた。

c 小括並に考按

以上、白血球の変化は、人工心肺例は非人工心肺例に比して数の上に差異はないが、百分率において、人工心肺例は左方移動が特長的であつた。

体外循環施行中および回転直後に回転白血球が減少することは教室の長谷³⁾、高橋¹⁴⁾が報告したが回転による機械的破壊として類似の実験も多い。人工心肺使用直視下心臓手術後の白血球数の経過を追つた文献は少なく、二之宮¹⁵⁾は人工心肺8例中4例まで術後3~10日にかけて白血球数の減少を示したが、術後の増多は、体外循環に伴う破壊消失による白血球減少よりの回復が速やかであることを示し、白血球予備の充分であることを示すという。著者の測定では、術後白血球数の変化に関しては、人工心肺例で特異的な所見はみとめられなかつた。また百分率について二之宮は未熟の細胞は予期した程末梢に現れないといい、これは顆粒球の予備が十分であるためと考えている。著者の測定では人工心肺例に、対照に比し左方移動をみとめた。島田¹⁶⁾は犬を用いた大量並びに急速輸血時の実験で、術後桿状核球が一時増

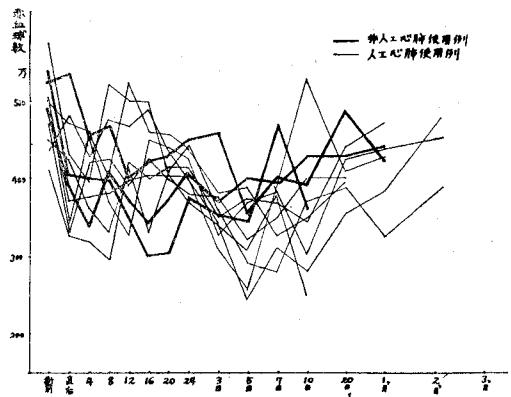
加するとのべているが、人工心肺輸血も70%程度的大量急速交換輸血の範疇に入るので、術後桿状核白血球増加は、このような因子によると思われる。さらに回転直後の白血球の減少にもかかわらず、術後高度の増多を補うために骨髄から遊出して来るとも考えられる。術後2~3週で末梢白血球数は正常値にある者に幼若白血球の出現を見たのは、同時に行つた後述の骨髄組織標本の検索、骨髄細胞数の増加等より合せて考えると、この場合は末梢の要求に応じて出現したのでなく、骨髄のHyperplasiaの所見(過形成像)より、末梢に向かつて押し出されたものと思われる。

術後の好酸球の減少ないし消失は、人工心肺例、対照例共にみとめ、漸次増加したが、Evans¹⁷⁾ Thorn¹⁸⁾に始まる副腎皮質ホルモンと所謂ストレス学説との結びつきに好酸球の変動をその裏附けとしている文献が多いが、手術を一種のストレスとしてみれば当然の結果と考えられる。

2) 赤血球の変化

a) 赤血球数

前記同様に耳朶より採血し術前、直後、4、8、2、16、20、24時間後、3、5、7、10、20日、1カ月、2カ月後に測定した。対照例として非人工心肺心臓手術患者(僧帽弁狭窄症)と比較した。人工心肺例では、術後5日~2週で低値を示しており、1~2カ月に術前値に復帰している(第3図)。これと同時にHb、Ht、Gb、等を検したが詳しくは後述する。



第3図 術後赤血球数の変動

b) 耳朶血液塗抹標本における赤血球所見

白血球と同様の染色標本上より検すると、人工心肺例に、貧血期に一致して淡染性のものが見られた少数例の他は、大小不同や有核赤血球、変形赤血球の出現等はみられなかつた。

c) 小括

以上赤血球に関しては、人工心肺例は非人工心肺例に比し著るしい変化を示した。これらの変化が何によるも

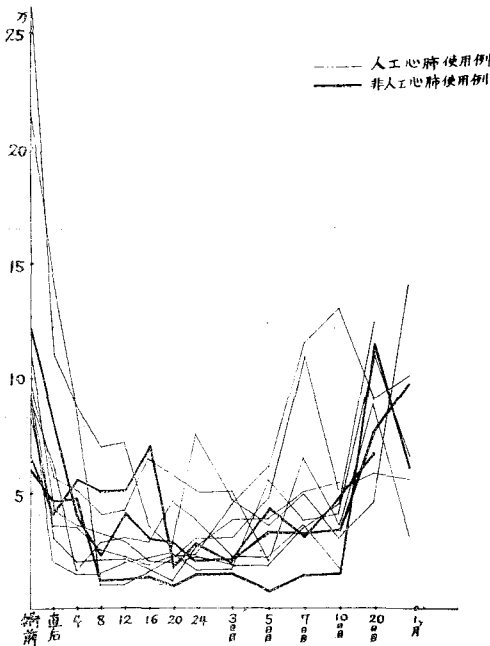
のか、また造血臓器である骨髓は如何なる変化を示すか、等について動物実験を試みたが、貧血の章に述べる。

3) 血小板の変化

a) 血小板数

耳朶採血にて、Rees-Ecker 氏法⁴⁹⁾で行った。術前、術直後、4, 8, 12, 16, 20, 24時間、3, 5, 7, 10, 20日、1カ月にわたり人工心肺と対照例とを比較した。

全体に Fonio 氏法より低値を示すが、傾向としては、人工心肺例も非人工心肺例も、術直後より10日前後まで減少を示すが、1カ月後には回復に向っている(第4図)。



第4図 術後血小板数の変動

b) 小括並に考按

術後血小板数変動に関しては、人工心肺例に特異的と思われる変化はみとめられなかった。

白血球同様に回転直後の血小板の減少に関する報告は多く^{16) 19) 20) 22) 23)} 1948年にすでに Bijork¹⁹⁾が唱え、人工心肺の研究としてこれら有形成分の保護の目的でシリコンを用いて血管内膜と同様の血液導管の研究を行ったが、人工心肺使用のみならず、一般に大量輸血にも血小板減少が来る^{21) 24)~26)}ので、ここに現われた術後経過は必ずしも装置の影響とは考えられない。二之宮¹⁵⁾は人工心肺使用術後血小板数の変化は一週間で術前値に復するとのべ、この術後の所見を Thrombocytopheresis の所見と類似しているとのべているが、著者の測定では、回復には10日以上を要し、人工心肺に特異なものでなかった。

その他、共に血液凝固因子として、プロトロンビン

値、フィブリノーゲン量等の術後変動は教室の大沢²⁷⁾により発表予定であるが、血小板の術後の減少は、人工心肺使用、大量交換輸血後に時折発生する出血傾向の一因として説明している文献²⁸⁾もある。

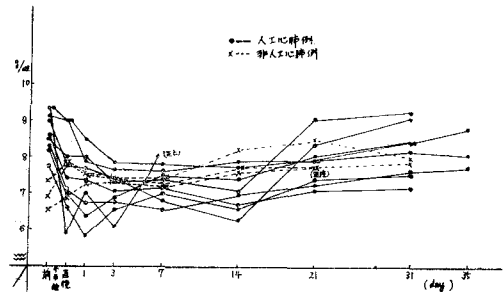
II) 血清、血漿成分の変化

1) 蛋白質

ヘパリン血漿について、手術前、直後、1, 3, 7, 14, 21, 31日後採血し、ピウレット法²⁹⁾で行った。さらに亜硫酸ナトリウムを用いて蛋白各分劃についての測定も行い、人工心肺例と、非人工心肺例と比較した。

a) 総蛋白質

人工心肺例は、術後3日目まで減少の傾向を示し、その後は一定している者と、やや増加を示す者とがあった。すなわち人工心肺例は術直後乃至3日迄は全例低下を示したが対照はむしろ増加し、両者共、その後変化はゆるやかである(第5図)。



第5図 術後血漿総蛋白質の変動

b) アルブミン

人工心肺例は直後より減少し始め、1週~2週まで減少し、その後一定の経過を辿り、1カ月に至るも術前値にもどらない場合が多い。これに対し、対照例は術後1~3日目頃やや増加しその後の変化はあまり目立たない。

c) グロブリン

人工心肺例では、アルブミンとは逆に術後増加を示した(第6図)。さらにこれを細かく分劃すると、

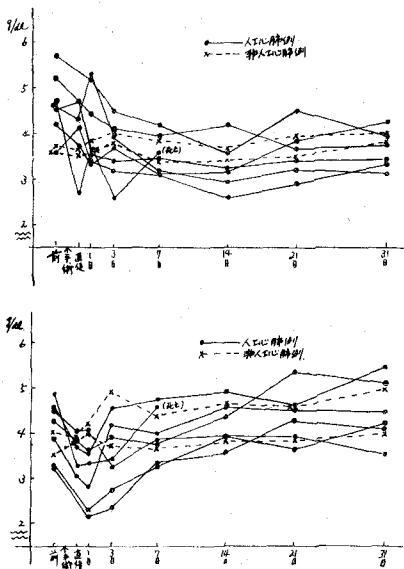
(1) α -グロブリン

術後1日後で人工心肺例は減少する者が多く、3日目に術前値にもどり、1カ月に至るも著変はなかつた。対照はやや増加の傾向はあるが、著るしい変化はない(第7図)。

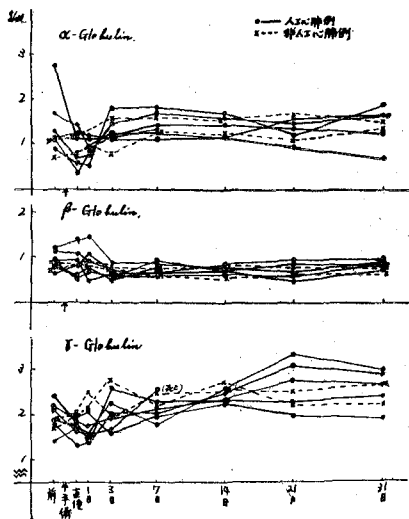
(2) β -グロブリン

人工心肺例では、術後1~3日目頃まで、やや増加する者、不変の者、などあり、多少の変動があるがその後は、1カ月後まで不変であつた。対照例には全く変化はみられなかつた。一般に、 β -グロブリンの術後変化は、人工心肺例、対照例共に変動は僅かである(第7図)。

(3) γ -グロブリン



第6図 術後血漿 Albumin の変動
術後血漿 Globulin の変動



第7図 術後血漿 Globulin 分割の変動

人工心臓例で1日後まで減少し、3日目に一時増加する者と不変の者あり、術後1週頃より増加の傾向を示す者が5例中4例にみられた。3週後に著増を示した者は3例あった。対照例は術後一時増加するが、3週頃は低下し、術前値とほぼ同様の値となり、人工心臓例のごとき増加はみとめられなかつた(第7図)。

d) 小括並に考按

人工心臓使用直視下心臓手術患者および対照として、僧帽弁狭窄症手術患者に、術前、術後の血漿蛋白質、アルブミン、グロブリン(分割)の測定を行つて次の結果を得た。

1. 総蛋白質は術後3日目まで減少しその後やや増加

の傾向を示した。

2. アルブミンは手術後より減少し1~2週まで低下し、その後そのままの経過を辿り、1カ月に至るも術前値にもどらない。

3. グロブリンはアルブミンとは逆に増加の傾向を示し、その中γ-グロブリンの変化が最も著明に増えるようである。β-グロブリンには著変なく、α-グロブリンは術後1日目の減少の程度が大きい。

術後、蛋白代謝に関しては松井³⁰⁾が肺結核手術、大量輸血例で、術後長期にわたり観察しているが、全例如何なる時期にも低蛋白症をみとめず、術後貧血の進行とは特別の関係はみとめられず、しかし低アルブミン血症は比較的長く続くとのべている。

人工心臓例の、長期観察で松井³¹⁾がアルブミンは3週頃まで減少し、後増加の傾向を示し、γ-グロブリンも2, 3週で上昇、β-グロブリンに著変なく、α-グロブリンも相当の変動を示し、これらは5週後に復元するとのべている。渥美の諸成績も、以上の結果と大体一致していた。渥美³²⁾は、アルブミンの変動は他に比し目立つとのべ、その移動は血流遮断により組織内外の体液のバランスの変動のためという。岩間³³⁾は人工心臓例の血漿蛋白の低下は、術後1週以上続き、2週より恢復に向うが、これら低下は体外循環中及び手術後の過剰輸液による血液の稀釈と解している。

一般貧血患者で総蛋白、アルブミン、A/Gの減少とγ-グロブリンの増加を示す傾向があつたと亀田³⁴⁾が報告しているが、人工心臓例で後述の、術後発生する貧血の進行と、これらの蛋白代謝の変動とある程度関係があるように思われる。これらの因子の他、手術後の数日間の経口的蛋白制限や、吸収力の減少、肝機能低下等手術侵襲の大きいもの程、反応も大きいように思われる。

対照例の術後数日間の変化は単に輸血の影響と思われ、人工心臓例では常に出血輸血のバランスを取り、術直後は常に500cc以上の血液を過剰にしているにもかかわらず、以上の変化を示すことは特異な反応と考えてよいと思う。

2) 電解質

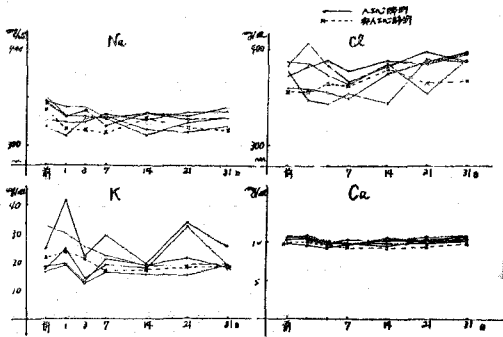
人工心臓手術症例と対照例の術前、術後1日、3、7、14、21、31日にわたり、超分光光度計を用いる方法²⁹⁾にて血清電解質(Na, K, Ca)の測定を行い、Clは滴定法で行つた。

a) Na

人工心臓例も非人工心臓例でも、全体的にみて著変はみられなかつたが、やや減少の傾向はみられた。

b) K

人工心臓例、対照例共に術後1日目に増加するが、人工心臓例ではその変化が大きかつた。人工心臓例で術後3日目に一時低下し再び1週にて増し、その後もやや変



第8図 術後血清電解質の変動

動を示す者もあつた。対照例は著変をみなかつた。

c) Cl

大体において、人工心肺例は1週後にやや低下の傾向を示し、1ヵ月頃までに漸次術前値にもどっている。対照例も多少の変動を示すが、1週後はむしろ増加していた。

d) Ca

人工心肺例、対照例共に変化はみられなかつた。

e) 小括並に考按

電解質代謝に関しては、Na, Ca, には著変なく、K, Cl に多少の変動を示した(第8図)。

外科手術前後における血清電解質の変動は諸家の報告^{35)~41)}があり、最近心臓手術例に対しても研究^{33) 42) 43) 44)}がなされているが、手術後1~3日目の血清 Na, 及び Cl の低下, K の上昇は諸家のものと同様であつた。その後の変化については人工心肺例は、対照に比しやや変化を示すがいずれも正常範囲内であつた。K に著変を示した1例は心室中隔欠損症であるが、後出血のため再開胸し、大量輸血例で、出血傾向を示した例であり、教室の岩淵⁴⁵⁾によれば、任意心搏停止剤の影響はないとのべている。人工心肺廻転や、大量輸血の腎機能への影響、例えば血行静止像の見られること、術中術後の血圧の低下の腎に対する影響、Acidosis の問題⁴⁶⁾、経口的塩分摂取までの体表面よりの水分蒸発、術後の輸血、輸液等の諸条件により体内に Na, Cl, が蓄積、K の減少がおこると考えられ、血管壁透過性、さらに細胞膜の透過性の変化の追求も問題になって来ると思われる。

以上人工心肺使用直視下心臓手術後患者の血液の変化を、有形成分(白血球、赤血球、血小板)、血漿蛋白、血清電解質等、術後約1ヵ月にわたり観察を行った。

この中赤血球数に著変をみたので、これに関連し貧血の臨床的病状をみとめたので、次章における研究を行った。

第二章 体外循環使用心臓手術後に出現する貧血について

第一項 緒言

人工心肺使用直視下心臓手術後に貧血を招来した1例について、すでに教室の長谷¹³⁾が1956年4月に大動脈弁狭窄症を人工心肺を使用して手術した時の術後経過報告中にのせているが、1958年8月三枝⁴⁾もこれを見とめ、近年二之宮¹⁵⁾もこの研究をされている。

術後の貧血は著しく、その原因を明らかにするために著者はその性状、発生の時期等について、臨床上、赤血球数、Hb, Ht, Gb, 血清鉄等を測定し、また骨髓穿刺を行つて病理組織像を検討し、なお輸注赤血球の崩壊状況を見る為、人工放射性クロム酸ナトリウムを用いた新生赤血球の産生状態をみるため人工放射性鉄⁵⁹Feを用いての動物実験を行い、これらの実験結果が貧血の治療への応用の一指針となり得ると考えた。

元来、感染症あるいは手術後に貧血のあることは、胃切除術⁵⁷⁾、肺結核外科³⁰⁾、脳外科⁴⁶⁾、等の各分野にて諸家⁴⁷⁾により論ぜられているが、心臓外科、とくに体外循環使用後に関しては少ない。著者は本実験終了後において二之宮¹⁵⁾が直視下人工心肺使用心臓手術後貧血であるよりもむしろ水血症であると推論している文献に接し得たのみである。

Kaur⁴⁸⁾の定義によれば、貧血は症状であつて種々原因により起るのであるといわれている。Forkner⁴⁸⁾の分類によれば、貧血はその病因から言つて

- (a) 失血(急性または慢性)による貧血
- (b) 血液の破壊または溶血による貧血
- (c) 赤血球生産に必要な因子の欠乏による貧血
- (d) 骨髓自体の機能不全による貧血

の4つに分けているが、人工心肺廻転下直視下心臓手術後に発生する貧血がこのどの病因にも当てはまり総合されたものであることを臨床例及び犬における実験で推定した。

まず著者は前述したごとく、末梢血液の赤血球数の減少が術後10日前後に出現するので、Hb 値、Ht, Gb, 網状赤血球数等についても術前、術後約1ヵ月にわたり臨床検査を行つて貧血の発生とその時期について検討を行った。

第二項 貧血発生とその時期についての臨床的観察

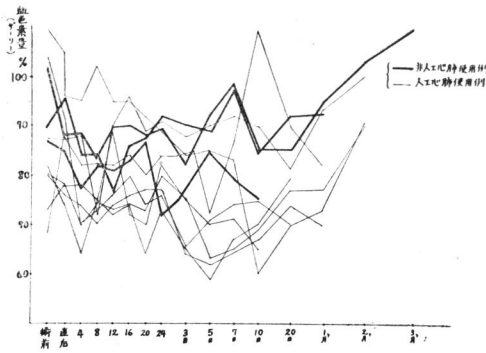
1) 赤血球数及びヘモグロビン値の変動

a) 測定方法

赤血球数の変化は前章にのべたので、ここでは、Hb 値の変化と並べてのべる。赤血球ヘモグロビン値測定は Sahli 氏法⁴⁹⁾にて行った。

b) 測定結果

第9図に示すごとく、術後5~14日頃には値は低下し赤血球数の減少する時期にほぼ一致し、正~低色素性貧血を示しとくに術後1~2週の頃は臨床的にも皮膚、粘膜等の蒼白が目立ちめまい等の自覚症の訴えで治療の必要を来す場合が多い。臨床的にこの貧血期をえらび、赤

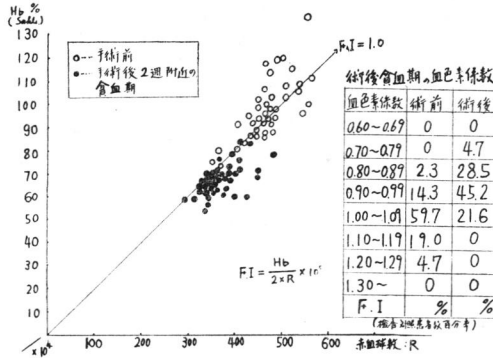


第9図 術後血色素量の変動

血球数と Hb 値の測定より色素係数を算出した臨床統計を行つてみると第 10 図に示すごとく 1.0~0.7 程度の低色素性貧血であつた。

2) ヘマトクリット値の変動

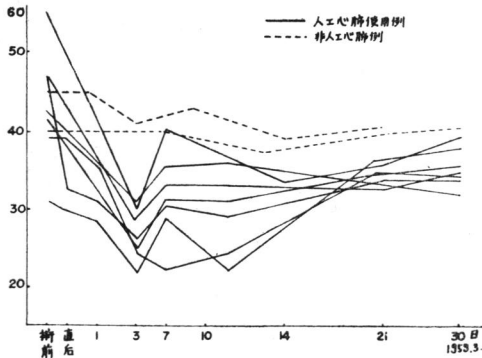
a) 測定方法



第 10 図 人工心肺使用臨床例における赤血球数ヘモグロビン値の関係

二重蔞酸塩⁴⁹⁾にて凝血を阻止した血液を Wintrobe 氏管の目盛 10 まで取り、3000 回転、30 分間遠心した。術前、術後数回にわたり、術後 1 カ月まで測定し非人工心肺例と比較した。

b) 測定結果



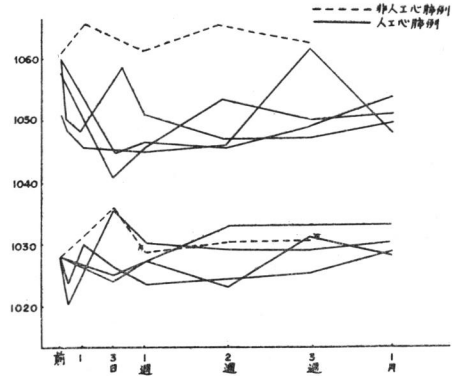
第 11 図 術後ヘマトクリットの変動

第 11 図に示すごとく術後から 3 日目まで急速に低下し 7 日目にやや上昇の傾向を示す者もあるがこれは貧血の為輸血を行つた症例である。しかもなお 3 週に至るも低く 1 カ月頃には正常にもどりつつあることが見られた。非人工心肺例では変化はみられなかつた。

3) 血液比重の変動

a) 測定方法

硫酸銅法⁴⁹⁾を用いた。



第 12 図 術後 Gb-Gp の変動

b) 測定結果

血液比重 (Gb) の他に血漿比重 (Gp) も合せて測定したが、第 12 図に示すごとく Gb は術後 1~2 週頃に低値を示し、術後 1 カ月に至るも術前値に帰らない者もある。これに反し対照例は変化なかつた。Gp は多少の変化はあるがほぼ対照例と同様の傾向で著変はない。人工心肺例の Gb の術後低下が目立つた。

術直後より 3 日目までの変動は個々の症例の後出血や血圧低下等に対して行う術後輸血の影響が大きいと思われる。

4) 末梢赤血球像

これに関しては前章にてのべたごとく貧血期に一致して多少淡染性のものもみられることもあつたが、一般に赤血球の大小不同や変形等はみとめられなかつた (写真 1)。

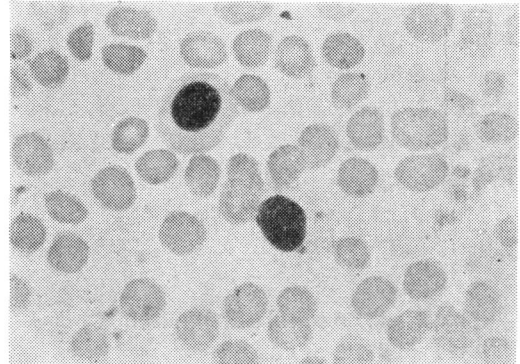


写真 1

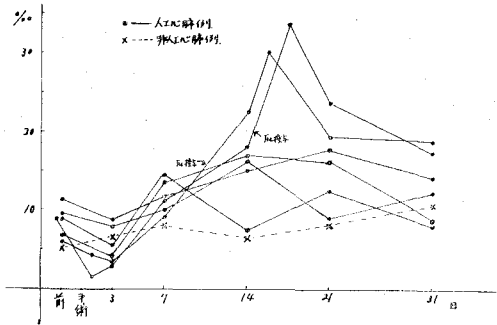
5) 網状赤血球数の変動

a) 測定方法

Fonio 氏法⁴⁹⁾にて行った。術前および術後約1ヵ月まで検査を行った。

b) 測定結果

人工心肺例で、術後3日目にやや減少の傾向がみられるが一般に貧血期よりの回復期に一致して増加の傾向を示している(第13図)。



第13図 術後末梢血中の網状赤血球数の変動

とくに臨床貧血症状が強くて止むを得ず鉄剤を投与した後に測定した者に著増をみとめた。非人工心肺例では術後著明な変化はみられなかった。

6) 第二項の1)~5)までの小括並に考按

以上の臨床上の諸検査成績から人工心肺使用直視下心臓手術患者において術後5~20日主として1~2週頃に正~低色素性(1.0~0.7の色素係数)の貧血を認め、二之宮によれば術後10日ないし2週間前後に末梢血液像において貧血(二之宮によれば貧血でなく水血症と推論しているが)像をみとめ、Ibring⁵⁰⁾の回転症例でもHb, Ht, 赤血球数等術後5~16日頃に大体低値を示している。その中の1例は術前赤血球数430万, Hbが13.3g/dl, Ht46のもので術後7~8日目頃には赤血球数320万, Hb9.5g/dl, Ht32と低値を示していた。著者の測定した貧血時期の術後5~20日と大体一致している。

つきに、著者は以上のごとくやや低色素性貧血の傾向を示すことより鉄欠乏性貧血ではないかとの疑問をもつて血清鉄の測定を行った。

7) 血清鉄の変動

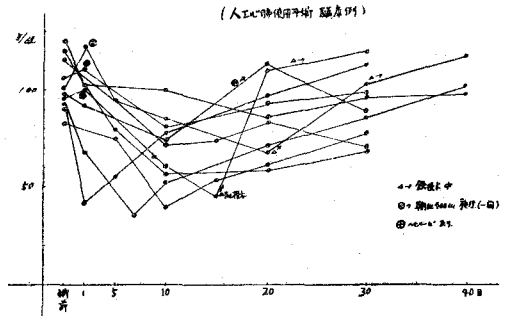
a) 測定方法

人工心肺症例について術前、術後1, 5, 10日, 2週, 3週, 1ヵ月, 40日後に採血し血清2ccについて、1Nの塩酸2ccを加え37°C一昼夜おき、血清蛋白と緩く結合していた血清鉄を完全に遊離してFe^{III}となし、トリクロル酢酸で除蛋白し、一定量の上澄を取りヒドロキシルアミンでFe^{III}をFe^{II}に還元し、O-フェナントロリンで発色させ、島津光電比色計にて比色定量した。使用

試薬中塩酸は最良品をさらに蒸溜して用い、水はすべて再蒸留水を使用し鉄の混入に充分注意を行った⁵¹⁾。

b) 測定結果

第14図に示すごとく術後10日前後に血清鉄が低値を示す者が多かつた。そして術後1ヵ月に至るもなお正常値に帰らない者が半数にみられた。この中自覚症の訴えが強し止むを得ず鉄剤を経口連続投与を開始した2例は図のごとく血清鉄値も高くなっている。一時的輸血を行った1例はその後再び血清鉄は低下の傾向を示した(第14図)。



第14図 術後血清鉄の変動

こうした人工心肺使用直視下心臓手術患者の術後の血清鉄値の変動は、赤血球や、Hb値の低下と大体時期的に一致している。術後1日目の血清鉄は不安定で、非常に減少した者と反対に増加した者とあつた。

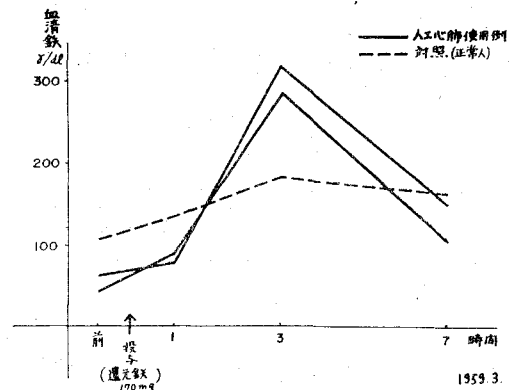
c) 経口的鉄吸収試験

(1) 測定材料及び方法

人工心肺使用心臓手術患者で最も貧血症状が目立つ術後10日に還元鉄170mgを一回投与し、経口投与前、後1時間、3時間、7時間後の血清鉄を前記同様、O-フェナントロリン法⁵¹⁾で測定した。対照は血清鉄正常値を示す正常人に、同様投与を行つて測定した。

(2) 測定結果

第15図に示すごとく人工心肺例は術後10日目の貧血



第15図 術後の鉄利用

症状に合わせて、血清鉄もすでに低値を示していたが、経口的鉄剤投与の3時間後には鉄結合能力の限界である300%前後まで血清鉄の上昇があり、7時間後には投与前値近くまで落下している。対照例はやはり3時間後に上昇はあるが、人工心肺例程著明でなく、また7時間後は、3時間値よりやや低下はあるが投与前値をやや超えている。

(3) 鉄吸収試験に関する小括並に考按

人工心肺使用直視下心臓手術患者の術後10日前後の貧血期にある者は、血清鉄も低値を示し1回の鉄経口投与で3時間後に著明な血清鉄の上昇をみた。

経口的に鉄が与えられると、吸収のため一時的に血清鉄の上昇が起るが、鉄欠乏性貧血患者と、対照として鉄を予め充分与えたものに各々176 mgの鉄を経口投与すると、共に3時間値に極大を持つ曲線が得られ、貧血状態では正常と比較して判然たる差がみとめられるというRoth⁵²⁾の実験結果とも一致していた。

d) 術後血清鉄変動についての小括並に考按

人工心肺使用手術後の貧血時期に一致して主として10日前後に血清鉄は低値を示し術後1ヵ月貧血の改善が見られてもなお術前値に帰る者は少ない。また貧血期の一回の鉄経口投与による反応も鉄欠乏性貧血患者様の吸収線が得られた。

赤血球生産に必要な因子の欠乏による貧血という病因論から考えるならば、当然鉄代謝の異常ということになって来る。鉄の吸収機序に関するGranik⁵³⁾の所謂フェリチンによる鉄吸収のmucosal block説の樹立以来諸家により研究が行なわれているが^{54) 55)}、鉄代謝の面に深く注目するならば、血清鉄、臓器鉄、さらにその吸収は、フェリチンの生成部と還元部の二つの場所で調節されるからこの方面の追求も当然必要となつて来る。とくに体外循環という特殊の操作が生体に及ぼす影響が複雑であるから、その途中の如何なる場所に変化が及ぼされるかという点では不明である。ここでは単に術後貧血と言う立場より、血清鉄の低下を知り結合能力の大きいことで、所謂、鉄欠乏性貧血としての結論を得た。

外科的疾患の鉄代謝に関する臨床的研究は多く、手術の血清鉄に及ぼす影響についての城⁵⁶⁾の研究によれば、血清鉄は諸手術で一時低下し、甲状腺手術は1週(甲状腺癌は3日)肺結核は2週(二次胸成は1週)、胆石症に対する胆膵術は2週、(胆嚢炎は3日)パンチ氏病に対する脾膵は3日、虫垂切除は3日、イレウスは7日でそれぞれ正常値に帰つたと報告している。これらより手術の血清鉄に及ぼす影響は、多少にかかわらず存在するものようである。この中胃手術に関して血清鉄を追求した文献が目立つが、^{57) 58) 97)}、柳沢⁵⁸⁾は食物が正常の道を通らない手術方法をするると鉄吸収障害がおこり鉄欠乏性貧血を来たすと言っている。Baird⁵⁷⁾は胃切除後2週頃

の鉄欠乏性貧血は、鉄吸収不良、出血、水血症によらず、体内鉄配分の変化によるものとべている、松井ら³⁰⁾は肺結核外科における大量輸血後の血清鉄が術後1ヵ月以内減少をみとめ、赤血球の崩壊により放出せられた鉄は速やかに血色素合成に再利用されるという文献^{59)~61)}から、輸注保存血の急速な崩壊により放出された鉄は肺手術後は一時他の組織に捕捉されて、手術後時期の経過とともに、漸次動員されてくるものであろうと結論している。この点よりすれば当然輸注赤血球の生存状況に關しての検索が必要となつて来るので、次項においてのべる。体外循環使用心臓手術患者の術後血清鉄を測定した文献は少なく、僅か二之宮¹⁵⁾が2~3行つた測定で鉄欠乏性でない結論しているが、著者の測定では術前値は正常、術後1日目に多少の変動があり、術後10日前後に最低値を示し漸次上昇し約1ヵ月後も平常に帰らない者が多かつた。著者は次項にのべる人工心肺回転血の輸注赤血球寿命の短縮と合せて、体外循環手術後の貧血は鉄不足性であると考えた。

術後1日目の血清鉄の測定変動に關しては一般に血清鉄は出血や炎症で低下するといわれているが^{62)~66)}、術中出血輸血量の多い直視下手術例が、人工心肺使用大量輸血により出血傾向を来したり胃腸管よりの出血、手術侵襲の大きいための術後合併症も關連して来ると考えられる。また、ヘパリン血の回路輸血や、回転後溶血の問題が加味され、一方手術というストレスや、術後出血に対する輸血の影響、さらに肺水腫の合併症の治療としてたまたま使用される副腎皮質ホルモン剤の投与や、術後炎症が一過性に血清鉄に影響を及ぼしたために、^{72 73) 62)~64)}増加、減少とまちまちの結果を示したものと思われた。

前章において、体外循環使用直視下心臓手術患者の術後血清蛋白の変動についてふれたが、鉄代謝との關係について少く文献的考察を行つてみる。現在、血清鉄とは、グロブリン複合体が主体であると考えられ、 β グロブリンは鉄結合性蛋白^{67)~69)}とか、トランスフェリン^{70) 71)}ともいわれているが、Braunsteiner⁶⁵⁾は鉄含有量と血清蛋白分劃との關係を求めするために実験を行いその成績によると鉄結合能と血漿蛋白分劃の間には一定の關連性を認めている。すなわち、鉄結合能の減少に際し(これは伝染病、腫瘍、白血病、慢性肝疾患、腎炎、低蛋白症においてみられた。)常にアルブミン分劃の減少をみ、他の分劃とは全く關連性はみとめられず、これは、トランスフェリンはグロブリンに属するがその構成が脂肪に富む β -グロブリンよりもかえつてアルブミンに類似するため病的状態ではアルブミンと同様な動揺を示すためかも知れないとした。これに反して、鉄結合能力の増加する場合例えば鉄欠乏性貧血、妊娠末期の貧血、急性肝炎などでは鉄結合能力の増加はアルブリン分劃の変

動とは全く無関係に起り、鉄欠乏性貧血では常にアルブミンの減少、急性肝炎では比較的または絶対的アルブミンの減少をみるが、 β 、 γ -グロブリンの増加があるとのべている。このことより、人工心肺使用直視下心臓手術患者にみられる貧血期の血漿アルブミンの減少と、血清鉄の低下と、前記経口的鉄吸収試験の結果、鉄結合能の限界近くまで上昇をみたこと等より、逆に、術後招来する貧血は鉄欠乏性であると考えた。しかし γ -グロブリンの増加は、人工心肺の肝機能への影響によるものではないかとも考えられるがなお不明である。

第三項 輸注赤血球生存状況に関する動物実験

貧血が血液の破壊または溶血によっても起こることから、古くよりベンチ氏病その他の脾疾患溶血性貧血の研究が行われて、Read⁷⁵⁾、Mollison⁷⁶⁾ 77)、その他多くの人により、放射性クローム酸ナトリウムを用いて、赤血球生存期間の測定が行なわれ貧血の診断などに応用されて来ているが、我が国でも小原等⁷⁸⁾が交換輸血程度の大量になると輸注赤血球の生存率が低下するとのべ、最近心臓外科でも二之宮¹⁵⁾の研究発表がある。前章において体外循環使用手術が生体内血液成分に多くの変化をもたらす事を知り得たので、人工心肺使用大量交換輸血が如何に赤血球寿命に影響を及ぼすかという点より、それが貧血の原因にまでなり得るかについて知る目的で、放射性クローム酸ナトリウムを用いてつぎの動物実験を行った。

1) 人工心肺回転血を回転犬に輸注せる実験

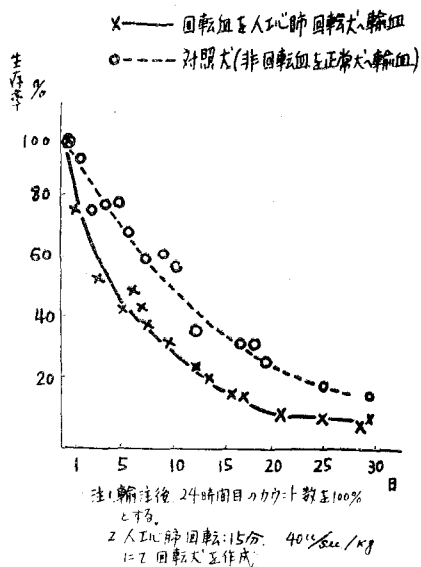
a) 材料及び実験方法

10 kg 前後の成犬を用いた。バントナールによる静脈麻酔を行つた成犬の外頸静脈に脱血カニユーレを、股動脈に送血カニユーレを挿入し人工心肺に連結し 40 cc/min/kg の流量にて 15 分間回転し、その回転した血液 50 cc に、 $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ 1 mc を加えて、37°C、30 分間時々振盪しつつ放置して、回転血赤血球にラベルし、アスコルビン酸 100 mg を加え遊離 $^{51}\text{CrO}_4$ の体内赤血球との結合を遮断し⁷⁹⁾、以上操作した標識回転血を上記の回転した成犬に静注した。対照として、非回転血液を同様に ^{51}Cr でラベルして、非回転成犬に注入し、各々注入後 24 時間目に採血してその乾燥重量を計り、シンチレーションカウンターにて ^{51}Cr を測定し、この値を基準として、2, 3, 5, 7, 10, 12, 15, 17, 19, 21, 23, 25 日後と採血し、測定を行つた。

b) 実験成績

第 16 図に示すごとく、人工心肺回転犬では、対照に比して、明らかに赤血球寿命が短かく、5 日後にすでに 50% が崩壊しており 20 日後にはその 80% の減少がみられた。これに対し、対照の正常犬では半減するのに 10 日以上を要し 15 日頃までに 50% をやや上まわる減少がみられた。

2) 人工心肺回転血を成犬に輸注せる実験



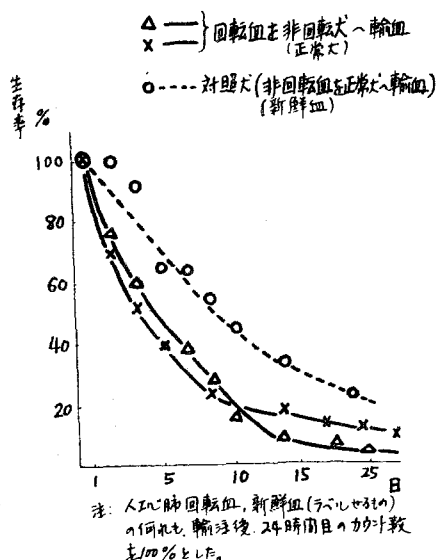
第 16 図 ^{51}Cr による輸注赤血球生存率

a) 材料及び実験方法

単に人工心肺回転による血液の変化、主として赤血球破壊の状態をみるために、前実験同様な操作の下に ^{51}Cr 標識回転血 50 cc を、非回転正常犬に静注した。対照として、前実験同様非回転成犬に、非回転血 (^{51}Cr 標識せるもの) を静注し、各々注入後 24 時間目に採血しこのカウント数を 100% とし、2, 3, 5, 7, 10, 12, 15, 17 H と後採血し、乾燥重量を計り、同じくシンチレーションカウンターにてカウントを計り c.p.m. を求めた。

b) 実験成績

第 17 図に示すごとく、回転血注入の場合、5 日後に



第 17 図 Cr^{51} による輸注赤血球生存率

は50%以下の減少を示した。点線の非回転血に比し明らかに注入した回転血赤血球の寿命が短縮しているといえる。これは血液を回転することにより装置内で、赤血球が損傷されたり、脆くなったりするのであろうと考えられた。

3) 小括並に考按

以上、2種類の実験を比較してみると、回転血は、回転中でも、非回転中でも、ほぼ同様の傾向を示していた。このことより、回転血赤血球寿命の短縮は、人工心肺を回転するという機械的侵襲に、主によるものと考えられる。二之宮の人工心肺装置を灌漑せしめた標識血液を自家輸血した動物実験では5日後に約40%の崩壊がみられる。著者の前記実験1)に相当し、ほぼ同様の結果である。正常対照犬では50%減衰が15日頃で二之宮の成績もほぼ一致している。著者の実験2)に相当する研究は見受けられない。著者の実験成績では、回転血赤血球は、輸注直後より5~10日頃まで急カーブで減少し、その後は対照とほぼ平行してゆるやかな減少を示し、約1ヵ月頃まで追究したが全ては消失しておらず、回転によつて大きな影響を受けた赤血球と、あまり受けない赤血球が出来て二相性のカーブを描いたのではないかと推定した。これは Mollison⁸⁰⁾が赤血球寿命が一樣でなく一部短命、一部長命の時は異つた成分の直線の合成となつて一樣な直線とならないと説明しているところと一致している。

以上、回転血の赤血球生存期間の短縮は、術後貧血の原因の一部となつていると考えられる。このように末梢でみられる変化を補うためにも、当然、造血臓器が動員されなければならない、赤血球生産の場所である骨髓について検討した。

第四項骨髓像及び組織の術後変化についての臨床観察

前項において主として赤血球破壊の面より観察を行ったが、生産に関する面の追求として、造血器である骨髓が、人工心肺回転の心臓手術患者でどの様に変化するかわかる目的でつきの臨床検査を行った。すなわち、川井の文献⁷⁴⁾によれば、健全な骨髓は平常6~7倍の造血機能をもつといわれ、理論的には赤血球生存期間が $\frac{1}{6}$ ~ $\frac{1}{7}$ に短縮しなければ貧血は起らない筈であるとのべているが、人工心肺症例で既述のごとき貧血のみられることは、輸注回転血赤血球の生存期間の短縮に対し骨髓がこれを代償し得ないのではないか?。すなわち人工心肺を回転し、血流を遮断しての直視下手術が骨髓機能低下をある程度もたらすのではないかと考え、人工心肺例に術前、術後約1ヵ月にわたり頻回の骨髓穿刺を行つて骨髓細胞数、骨髓像、骨髓組織の病理組織学的検索を行った。対照として僧帽弁狭窄症に同様検査を行った。

1) 測定方法

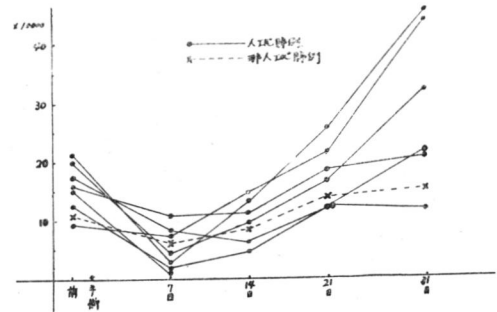
人工心肺使用直視下心臓患者に術前、術後1週、2週

3週、1ヵ月目に、骨髓穿刺針により胸骨にて穿刺を行い、白血球用のメランヂューンに骨髓血液0.2ccを取り、チルク氏液にて、細胞数を求め、一方塗抹標本を作り、メイグリュンワルド・ギムザ染色⁴⁹⁾を行いミエログラムを読むと共に、骨髓組織をツエンケールホルマリンにて固定、ヘマトキシリン・エオジン染色を行つて観察した。対照例も同様の操作を行った。

2) 測定結果

a. 骨髓細胞数

一般に人工心肺例では、術後細胞数は減少し1週頃は、術前値に比しかなりの低下をみとめ、1ヵ月頃までに漸次増加し、3週目に一時低下を示した例もあつたが、1ヵ月後には激増していた。対照例については著変を見なかつた(第18図)。



第18図 術後骨髓有核細胞数の変動

b. 骨髓像

白血球系には著変はなかつたが、赤血球系に変化が見られた。術後1週目にすでに赤芽球生成像がみられるが、原赤芽球や、塩基性赤芽球が術前より増加し、骨髓が末梢の赤血球破壊に対して反応を起しているものようである。術後2週より1ヵ月にかけては、ますます赤芽細胞の増加を見た。人工心肺例で、6例中1例3週目に反対にやや減少を来たしたが、末梢血混入のためではないかと思われる。著者の測定では、術後2、3週にかなりの赤芽細胞増多をみとめた。(写真2、3)は術

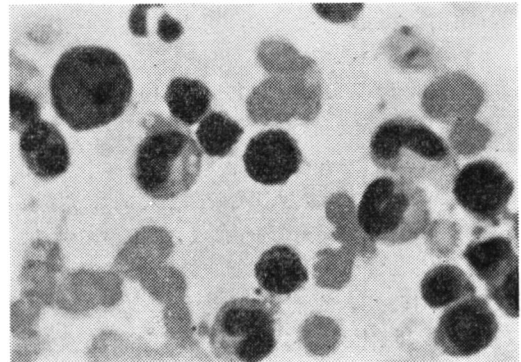


写真2

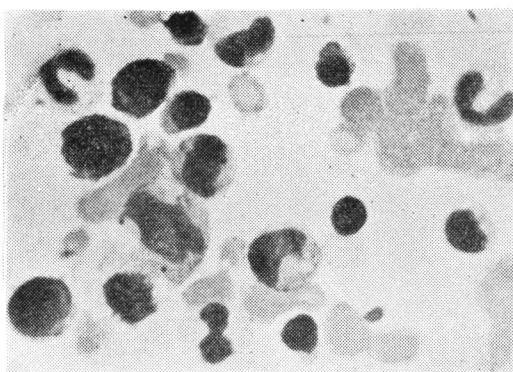


写真 3

後 21 日目の A.S.D. 25 才女子患者のものである。一見比較的大型の塩基性赤芽細胞や原赤芽細胞を含む赤血球系骨髄細胞がやや多数にみられるが、これは鉄欠乏性貧血の骨髄像に類似した所見である(写真 2, 3 および第 1 表)。

c) 骨髄の病理組織学的所見

人工心肺使用症例では、術後 1 週にはむしろ成熟障害像が見られる。白血球系については成熟が行なわれているが、赤血球系の骨髄細胞に主として成熟障害がみられ、非常に幼若な赤芽細胞が目立つ。したがって再生不能 (Aplasia) の所見はみられないが、非常に低形成像

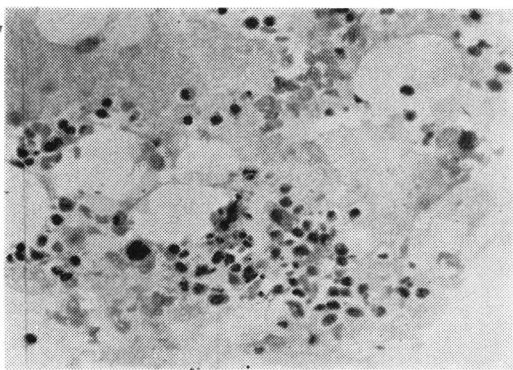


写真 4 術後 1 週

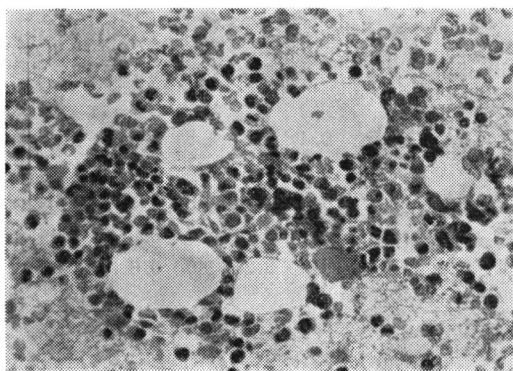


写真 5 術後 2 週

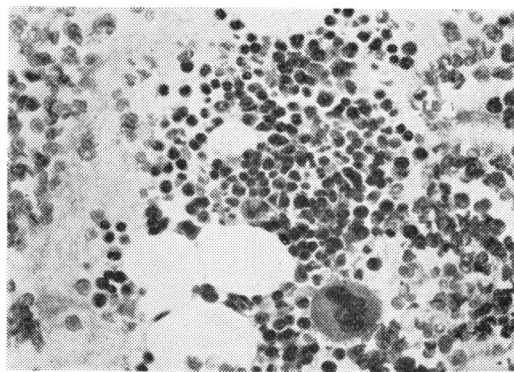


写真 6 術後 3 週

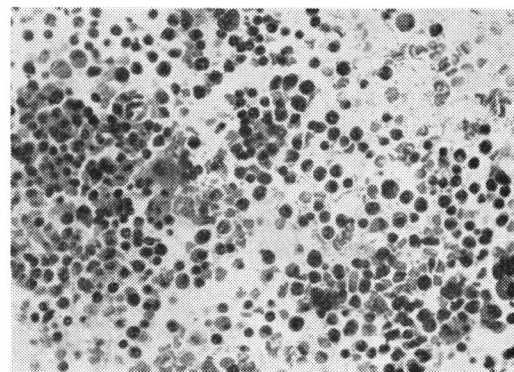


写真 7 術後 1 ヶ月

(Hypoplasie) の所見を呈している(写真 4)。術後 2 週目の所見は前週より赤芽細胞の増殖が目立ち、しかし、なお成熟障害の傾向あり不揃いの赤芽球像例をみとめる(写真 5)。術後 3 週には、末梢でまだ貧血傾向が残っている者でも過形成像 (Hyperplasie) を示し積極的に増加して居り、核分裂も活発で、あたかも赤芽細胞様所見を示す者もあり(写真 6)、1 ヶ月後にはその系列がかなり成熟して揃って来ている(写真 7)。

3) 小括並に考按

人工心肺回転手術後 1 週目の検査では、骨髄の再生機能が旺盛ではないが、2~3 週より 1 ヶ月にわたり漸次新生な活発になって行くということを知った。Crosby 等^{47) 81) 82)}によれば種々な状態で骨髄が赤芽球生成に代償力を持つというが、一般には手術直後一時は赤芽球生成が盛んであつても、輸注する保存血赤血球の崩壊を代償し得ず、その後貧血が明らかになると考えられている^{30) 83)}。

人工心肺例に対する骨髄像については、二之宮¹⁵⁾の 4 例の検査で、2 例が術後 5 日に有核細胞数の減少をみとめ、他の 2 例は術後比較的早期に赤血球新生の充進をみとめられた。さらに 3 週後にやや抑制の傾向があるとのべている。松井³⁰⁾は大量輸血後の骨髄赤芽球生成は、その充進時も減退時も染色性による成熟度に著変を認めないといっている。人工心肺回転と大量輸血の影響が加味

第1表 術後、骨髓内有核細胞、主として赤芽球の変動(臨床例)

症 例	病日	Mark	(末梢)	(末梢)	Mark	原赤 芽球	大 赤 芽 球			正 赤 芽 球			小 赤 芽 球			
		有核細 胞数	Rote ×10 ⁴	Hb %	赤芽球 %		B	P	O	B	P	O	B	P	O	
人 工 心 肺 使 用 例	V. S. D	術前	200000	546	99	18.4	0.8	0	0	2.8	0	2.0	11.6	0	0	1.2
		後7日	46000	382	70	5.0	0.6	0.8	0	0.4	0.8	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8
	27才♂	14	95000	317	69	14.0	0.4	1.8	2.8	3.2	1.8	1.8	0.8	0.2	1.0	0.2
		21	168000	381	72	7.0	1.2	0.2	0.4	0.6	0	1.4	1.2	1.0	0.2	0.8
		31	320000	477	96	7.2	0.8	1.8	1.4	3.0	1.0	2.2	1.8	1.2	0.8	3.2
A. S. D	前	210000	540	89	12.5	0	1.0	1.2	0.4	1.1	8.2	5.0	0.2	0.8	1.8	
	7	30000	351	57	21.0	2.0	1.2	1.8	2.0	0.8	2.8	8.8	0.6	1.0	0	
	14	130000	384	66	16.0	2.4	2.2	0.6	1.8	1.0	0.8	2.6	0.8	0.2	3.6	
	10才♀	21	260000	370	70	12.4	0.8	2.0	0.8	0.8	1.6	1.2	2.4	0.2	0.8	1.8
		31	460000	410	76	23.0	1.0	1.8	1.8	0.6	2.4	8.2	4.0	0.6	2.4	0.2
A. S. D	前	150000	365	80	22.2	0.2	2.0	1.6	5.6	0	0.4	8.0	0	0	4.4	
	7	106000	312	61	13.2	3.2	1.0	0.4	0.4	0.2	0.8	5.2	0	0.4	1.6	
	14	110000	313	67	13.6	1.0	2.4	0.4	0.6	0.2	0.8	6.6	0.4	0	1.2	
	27才♂	21	188000	409	73	15.2	1.8	3.0	2.6	0.8	0.4	2.0	2.4	1.0	0.4	0.8
		31	202000	368	72	22.9	0.8	1.8	1.6	0.6	2.4	7.2	4.4	0.4	2.4	1.2
A. S. D	前	92000	423	85	10.8	0	0.4	1.0	1.0	0.2	1.2	2.4	0	1.4	3.2	
	7	70000	371	80	11.4	0.8	0.8	1.2	0.2	2.6	2.6	0.4	0.8	1.4	0.6	
	14	144000	316	55	13.4	1.4	3.8	1.6	1.2	1.8	0.6	0.6	1.2	0.8	0.4	
	25才♀	21	218000	350	61	22.6	2.6	3.6	1.8	2.0	1.0	4.8	1.8	0.8	2.0	2.2
		31	440000	365	70	20.2	1.8	1.8	2.2	4.2	0.8	3.0	1.6	1.0	1.2	2.6
A. S. D	前	124000	398	82	17.2	0.2	1.2	2.8	2.0	1.8	3.2	1.8	0.8	2.6	1.8	
	7	28000	373	75	18.8	1.0	1.6	3.2	0.8	0.8	4.0	1.0	1.4	4.6	0.4	
	14	46000	298	62	29.2	0.8	4.0	8.0	1.8	1.2	6.4	2.8	2.0	1.4	0.8	
	24才♀	21	122000	386	66	23.0	1.4	2.0	4.8	0.4	1.8	2.6	4.6	1.0	1.8	2.6
		31	115000	358	75	23.6	0.2	1.8	2.8	3.2	0.8	3.2	4.2	1.6	2.6	3.2
A. S. D	前	174000	420	85	19.2	0	1.0	3.8	4.0	0.8	4.2	1.2	0.8	2.4	1.0	
	7	80000	392	76	21.4	0.2	7.6	4.2	1.2	0.8	2.8	0.4	1.0	2.6	0.8	
	14	60000	350	68	22.2	1.0	4.0	2.8	1.2	2.4	4.2	0.8	2.6	2.8	0.4	
	27才♂	21	122000	321	70	28.8	1.6	3.8	2.4	4.2	3.2	7.0	2.0	2.0	0.8	1.8
		31	218000	380	78	21.4	1.0	2.6	5.8	4.0	1.8	2.4	0.6	0.8	1.2	1.2
対 照	M. S	前	110000	510	108	14.8	0.2	1.2	1.6	1.6	0.4	2.8	4.8	0.2	0.8	1.2
		7	60000	485	106	8.6	0	0.8	1.0	0.4	0.6	0.8	0.4	0.8	2.0	1.6
	27才♂	14	80000	431	95	15.0	0	2.0	2.0	0.4	0.4	3.2	2.8	0	2.0	1.2
		21	134000	456	95	17.8	0.2	1.8	1.6	1.6	0.8	2.8	5.0	0.2	2.0	1.8
		31	151000	452	98	17.2	0	1.0	1.4	1.6	0.8	3.2	4.6	0.8	2.2	1.6

されて種々な変化を来すと思われるが、著者の測定では、臨床例5例中全例共1週後に有核細胞数の減少をみると漸次機能充進が起つて1ヵ月後頃にはかなり成熟した赤芽球系列が出揃うことを知った。二之宮¹⁵⁾のいう3週頃の一時的抑制像に関しては、はつきりした所見が得られなかつた。染色性については、多染性や塩基性赤芽球がやや目立つように、2~3週頃で思われた。いずれにしても、骨髓穿刺をするに当つて、末梢血の混入の最も少ない胸骨で行つたのであるが(二之宮は腸骨で穿刺している。)採取上の技術や染色標本を作る時の条件、骨髓像の判読の主感の問題等や症例数や文献の少ないことであまり明確な判定は望めない。しかし骨髓の病理組織学的所見については、概ね一定の傾向を持つように思える。一般に骨髓赤芽球生成は出血や酸素不足で充進し、輸血や酸素を与えると低下するといわれ、^{60) 83) 84) 85) 87) 88)}肺機能の変化や大量輸血の面で松井³⁰⁾の肺手術後長期にわたる骨髓検索の文献があるが、これによると術後7~9日頃は盛んな赤芽球生成を示し、19~27日後にはむしろ減退の傾向を呈するといつている。この機能減退に関しては、二之宮¹⁵⁾の体外循環症例と一致しているが、著者はこれを認める事ができず、反対に過形成像の所見を得た。人工心肺術症例の術後骨髓病理組織所見を研究した文献は見当たらないので実際骨髓機能不全とか機能減退や充進が人工心肺を回転するという侵襲で起るのか否か、これら臨床例の検査成績の裏付けと、術後3週頃の骨髓機能の疑問も解くために人工放射性鉄 ^{59}Fe を用いて次項のべるような動物実験を行つた。

以上、臨床的に人工心肺症例で、術後1週目よりも、2, 3週から1ヵ月にかけて漸次機能活発な骨髓所見をみた。輸注された回転血赤血球破壊の急速であることと、以上のべた如き骨髓赤芽球の生成が旺盛となる頃の時期的ずれと、代償力のバランスの問題などから貧血が発生して来る一因と考えた。

第五項 骨髓機能状況に関する動物実験

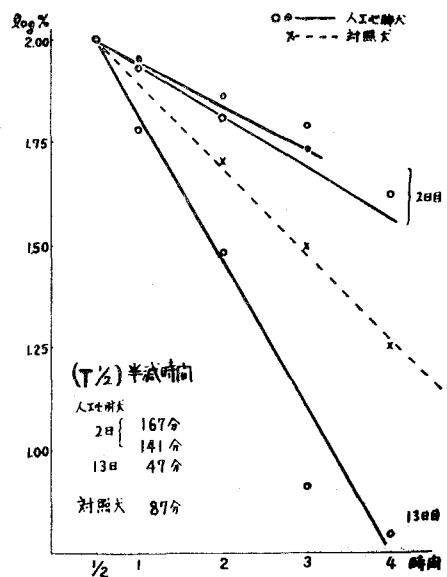
骨髓内の赤血球の新生のために生合成されるヘモグロビンに ^{59}Fe を介入させて、幼若赤血球の末梢への出現状態を追求し、骨髓内の再生機転を実験的に推定する目的で、つぎの動物実験を行つた。このような人工心肺犬を用いた同様実験の文献は見当らなかつた。前項の最後にもふれたが、骨髓血を塗抹染色し判読して百分率を求めたり、骨髓組織病理学的所見よりある程度骨髓機能状態を推定できたが、この実験で一層明らかな判定を下すことができると考える。 ^{59}Fe を与えると共に金属鉄を術後の異つた時期に投与することによつて、それぞれの時期的反応を比較できると考え、この動物実験が、人工心肺使用の直視下心臓手術患者の術後に見られる貧血に対する治療の一指針となると思う。

1) ^{59}Fe の血漿より消失状況に関する実験

a. 実験方法及び材料

体重10 kg以上の成犬を用いた。ベントータル静脈麻醉下で股動脈へ送血カニューレを、頸静脈に脱血カニューレを挿入、ヘパリン血で充たした人工心肺装置に連結し、40 cc/min/kg の流量にて15分間人工心肺を回転し、臨床同様、ヘパリンの約3倍量近いプロタミンにて中和し、回転犬を作り、回転後24時間経たものにて、 $^{59}\text{FeCl}_3$ を血漿5 ml に室温で30分間混ぜたものを静脈内に注入した。

対照として非回転成犬に同様方法で $^{59}\text{Fe} 1 \text{ mc}$ を注入、それぞれ注入後30分、1時間、2時間、3時間4時間後にヘパリン2滴入れ乾燥させたスピッツグラス中に採血、それぞれ血漿1 ccを分離し、24時間乾燥させてからシンチレーションカウンターにて血漿中に残存する ^{59}Fe を計数した。



第19図 ^{59}Fe 血漿中消失状態

また同様に、回転後貧血の明らかな時期である13日目に同様実験を行つた。

b. 実験成績

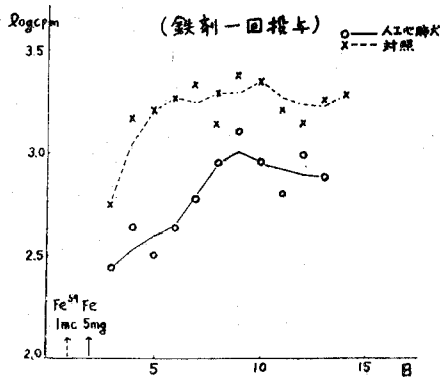
第19図に示すごとく、対照犬に比べて術後2日目の血漿中消失速度は遅く、13日目の貧血の状態にある頃は消失が早くみられた。

2) 鉄剤一回投与に対する ^{59}Fe の全血中出現状態に関する実験

a. 実験材料及び方法

同様に10 kg以上の成犬を用いて人工心肺回転犬を作り、回転後24時間目に $^{59}\text{Fe} 1 \text{ mc}$ を血漿5 ml に混ぜて回転犬に静注し、さらに24時間後に幼若赤血球の末梢への出現を誘発する目的で金属鉄5 mg を静注して、その24時間後に採血し術後3日目のカウントを測定し、

非回転犬を対照として同様操作を施行し、術後半月間の観察を行った。



第 20 図 ^{59}Fe の全血中出现状態

b. 実験成績

第 20 図に示すごとく明らかに術後 1 週までは人工心肺回転犬では、対照犬に比して、新生赤血球が、末梢血中出现する数が少ない。また、対照犬が 1 週頃よりほぼ一定の平坦な状態を示すに比して、回転犬は回転後 1 週から 10 日にかけて増加の傾向を強く示しその後は一定の経過を辿る。

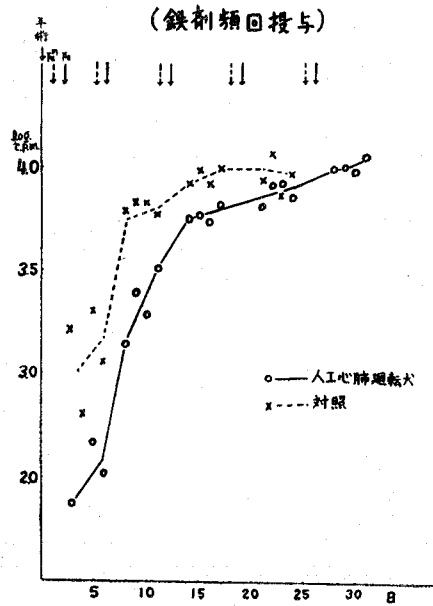
しかし、一般に術後日の浅い鉄剤一回投与では、人工心肺犬は絶対値において、 ^{59}Fe の全血中出现状態は不良で、低値を示した。

3) 鉄剤頻回投与に対する ^{59}Fe の全血中出现状態に関する実験

a. 実験材料および方法

つぎに、同様にして人工心肺回転犬を作り、 ^{59}Fe 1 mc を血漿 5 ml に混ぜて静注し 24 時間後金属鉄 5 mg を静注、さらに 24 時間後に採血し、24 時間乾燥し重量を計り、同じくシンチレーションカウンターにて計数を測定し c.p.m. を求めた。同一犬について約 1 カ月にわたり以上の実験を試みた。すなわち、第 1 回は ^{59}Fe 1 mc の注人：(術後 1 日目)、金属鉄 5 mg 注人：(術後 2 日目)、術後 3 日目の採血を行い測定、第 II 回として ^{59}Fe (6 日)、金属鉄 (7 日)、測定 (8 日)、第 III 回目は ^{59}Fe (12 日)、金属鉄 (13 日)、測定 (14 日)、第 IV 回目は ^{59}Fe (19 日)、金属鉄 (20 日)、測定 (21 日)、第 V 回は ^{59}Fe (26 日)、金属鉄 (27 日)、測定 (28 日) の順となる。以上測定をしたのは、実際は採血を行った日であり、すなわち回転後 3 日、8 日、14 日、21 日、28 日、それぞれの日における全血中の ^{59}Fe であり、カウントはさらに翌日行った。なお、人工心肺犬については、28 日後も採血して約 1 カ月の終りまで測定してみた。対照の非回転犬についても、同様条件のもとに平行して頻回鉄剤投与実験を行った。

b. 実験成績

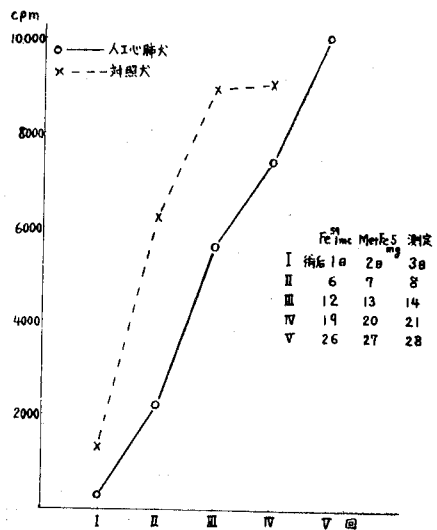


第 21 図 ^{59}Fe 全血中出现状態

第 21 図に示すごとく、第 1 回目の回転後 2 日目の金属鉄投与では、3 日目の全血中にあまり現れず、すなわち人工心肺犬では効果がない。第 II 回、第 III 回目頃となると急増する。術後 1 週以後、2 週の頃に増加が著るしい。1 カ月近くには対照犬と絶対値もほぼ等しくなっている。3 週目に骨髄抑制を思わせる所見は、本実験ではみられない。第 22 図に示す様に術後の増加状態をみる目的で、c.p.m. を縦軸にとつてみると、各時期における増加傾向の割合が一層明らかにみえる。

4) 小括並は考按

放射性鉄及びクロームを用いて、赤血球産生並に破壊



第 22 図 鉄剤頻回投与に対する全血中 Fe^{59} の術後変動

に関する臨床的並に実験的研究は最近貧血やその他の血液疾患を対照として行なわれきつつあり、 ^{59}Fe と ^{51}Cr 二重標識法も用いられるようになってきた^{89)~92)}。人工心肺用直視下心臓手術後の貧血に対しての、赤血球生産面での文献は未だみられない。破壊面での研究も数少ないことはすでに述べた。前述の、赤血球寿命が、人工心肺回転犬で短縮していることを知ったので、二重標識法は用いながつたが、回転流量、回転時間等の条件を ^{51}Cr 使用実験と同様に行つて、 ^{59}Fe を単独に用いて実験を行つた。実験の順序にしたがつて考察してみると、

① ^{59}Fe の血漿クリアランスに関する実験では、人工心肺回転犬では術後2日目では、消失は遅く、術後貧血発生の時期と思われる13日目にはその消失速度が対照よりも早かつた。

^{59}Fe は静注されて、血漿より消失し、骨髄に入つて新生赤血球のヘモグロビンに特異的に附着し、その後始めて末梢血液中に出て来るのであるが、この ^{59}Fe の骨髄までの取入れの段階において、術後日が浅い2日目は、明らかに障害が起つていると考えられる。この注入後骨髄に入る迄の途中で、フェリチン鉄注射後、小時間は肝臓で見出されることもあるといわれているから⁹³⁾、回転後の肝機能障害もある程度関与していると思われるが、一般に術後日の浅い2日目は骨髄機能の低下があると考えられ、これに反し13日目の貧血発現の期には、クリアランスの大きいことより、この頃は骨髄機能は恢復しつつあることを推定した。対照はWeinstein等^{90) 94) 95) 96)}の正常曲線とほぼ一致している。これによると正常の場合では、 ^{59}Fe 血漿クリアランスの半減時間は、1~2時間とされ、著者の実験では、対照は平均87分、正常範囲内にあり、人工心肺使用2日後では平均154分となり遅延している。13日目では47分で短縮している。

② つぎに、術後2日目の鉄剤一回投与に対する ^{59}Fe の末梢への出現状態に関しては、人工心肺使用犬では、対照に比し、術後1週頃まで幼若赤血球の末梢への出現が非常に抑制され1週より10日にかけて、その出現は漸次増加するが、対照犬に比べ絶対値において低い値を示した。鉄欠乏状態である場合、鉄を投与すれば、その量の如何にかかわらず、鉄の吸収と利用は迅速に行なわれるが、急性感染症の場合は鉄不足というより、鉄利用能力の低下を示すことは文献上確かめられているが、(第二章、第二項、7に記述)、幼若赤血球の末梢への出現を誘発する目的で、金属鉄静注を追加したこの実験は、操作が術後2日目であり、上記鉄代謝異常の影響も多少は加味されると思われたので、開胸による出血や炎症等の侵襲は全く加えず、人工心肺回転の骨髄機能への影響をみるために行つた。ゆえに人工心肺犬における術後1週頃までの幼若赤血球の末梢への出現の低値は、骨

髄機能低下を意味しているものと考えられる。1週を過ぎる頃から、漸次増加を示すが、これは既述の臨床成績(第二章、第四項、3、参照)と合せて考えると、骨髄の再生機能の恢復と共に末梢血液の崩壊(第二章、第三項3参照)から来る貧血のための要求に、骨髄が反応を示している状態と考えられ、絶対値において対照に及ばないのは、鉄投与の時期に問題があるのではないかと考えられた。

③ そこで鉄の頻回投与実験を試みたのであるが、人工心肺回転犬では、術後1週以後、2週、3週の頃の鉄剤投与に対し、骨髄が強く反応を示していることを知つた。術後1ヵ月までに、前後5回の操作を行つたが、1ヵ月頃は、対照犬と同様の値を示し、臨床例の骨髄組織所見よりみた再生機転像と時期的に一致していることを知つた。

これらの事実は、当然人工心肺によつて招来する術後貧血に対する治療の一指針となり、臨床的に鉄剤投与を行つて良結果を得たので、次項で簡単にのべる。

第六項 術後貧血に対する鉄剤投与の臨床的治療効果
人工心肺使用直視下心臓手術後に招来する貧血について種々のべて来たが、それを臨床的に、自然に放置しておく場合、術後1~2ヵ月で次第に恢復しつつあるが、中には、1ヵ月後も貧血症状を呈して愁訴をのべる者もあり、貧血の最も著明な7~14日頃には顔面蒼白、めまい、倦怠等の病状を呈し治療を必要とする。鉄剤投与も、初期には還元鉄による衝撃療法を行つたこともあるが、胃腸障害等の副作用のため、最近では専ら、グルコン酸鉄の内服や、フェロバルト筋注、デキストラン鉄筋注等を行つている。多数の著効を示した者の中、2~3をひろつて表に示す(第2表)。いずれも術後10日前後貧血が著明であつたが、鉄剤投与で、正常値に帰つている。この中、Fallot氏四徴症に対する直視下手術例は、回転の影響と、手術そのものの効果と加わつて、術前の赤血球増多が、術後13日目には、術前値に比し、ヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値等何れも非常に低下し、臨床的に貧血様病状の訴えも強かつた。よつて直ちに鉄剤投与を開始し、投与後17日、即ち術後1ヵ月目に正常値に帰つた。これに対し、同じくFallot氏病直視下手術患者で、貧血を呈しても、治療を行ななかつた症例では術後1ヵ月に至るも尙貧血が残り、前者と明らかに差をみとめた。後者の場合も、1ヵ月目より、チョコラB鉄を毎日6錠ずつ投与して、投与後2週間で正常範囲に帰つた。しかしながら、著者の研究にては、骨髄機能不全のある術後1週頃までの貧血治療には輸血を行い、骨髄機能恢復し、鉄剤投与に最も反応を強く示して来る時期、すなわち1週以後で主として2週前後に鉄剤投与を行うことが、治療効果が大きいと思えた。3週前後に骨髄の機能低下が一時的に起るという文

第2表 貧血期鉄剤投与の効果(臨床例)(人工心肺使用手術)

症 例	病 名	術中出血輸血	手術前後日数	Hb %	Ht	赤血球数	Gb	Gp
No. 1738 27才 ♀	A.S.D.	出血量 2083 cc 輸血量 2500 cc	術 前	80	42	395×10 ⁴	1050	1029
			術後 10 日	61	31	342 〃	1047	1027
			1 カ月(鉄投与 20日目)	98	44	452 〃	1052	1031
No. 1742 28才 ♂	A.S.D.	出血量 5374 cc 輸血量 5500 cc	術 前	90	43	457 〃	1056	1026
			術後 7 日	62	31	329 〃	1054	1034
			1 カ月(鉄投与 20日目)	95	43	447 〃	1054	1028
No. 1686 7才 ♀	A.S.D.	出血量 1284 cc 輸血量 1700 cc	術 前	105	43	540 〃	1056	1032
			術後 10 日	66	33	385 〃	1047	1029
			1 カ月(鉄投与 20日目)	98	43	463 〃	1054	1038
No. 1860 32才 ♂	Fallot	出血量 7656 cc 輸血量 8600 cc	術 前	132	55	567 〃	1061	1032
			術後 13 日	68	32	340 〃	1050	1030
			1 カ月(鉄投与 15日目)	94	44	480 〃	1052	1035
No. 1960 27才 ♀	Fallot	出血量 5800 cc 輸血量 6400 cc	術 前	108	57	562 〃	1067	1029
			術後 13 日	62	33	342 〃	1050	1027
			1 カ月	68	38	368 〃	1050	1028
			2 カ月(鉄投与 25日目)	84	43	396 〃	1052	1030

献もあつたが(第二章, 第四項, 3) 著者の頻回鉄剤投与の動物実験や, 臨牀的な骨髓組織検査でも抑制所見はみとめられず, 3週頃の鉄剤投与も続けて効果があると考えられる。

総括並びに結語

① 人工心肺使用直視下心臓手術患者における手術後末梢血液有形成分の変動中, 赤血球数の減少がとくに著しい。

血漿蛋白質の変化は, 総蛋白質は術後3日まで減少した後増加の傾向を示し, 蛋白分劃では, アルブミンは減少し, グロブリンは増加の傾向があり就中, γ -グロブリンの著増する者がみられた。

血清電解質は, カリウムに多少の変動がみられた。

② 人工心肺使用直視下手術後には, 7~14日頃に, Hb, Ht, 赤血球数, Gb, 血清鉄等にかかりの低下をみた。

③ 体外循環使用後に招来する貧血は, 1.0~0.7血色素指数を呈するやや低色素性の貧血で, 鉄不足性である。

④ ⁵¹Cr を用いた犬の動物実験によると, 輸注赤血球は, 回転血では, 非回転血に比し, 寿命が短かく, 輸注後早期に半減した。

⑤ 臨床例における骨髓組織の検索では, 1週頃には機能不全の像を示し, 2週頃より漸次恢復し, 3週~1カ月頃は過形成像を示した。貧血恢復期には赤芽細胞髄核所

見を呈した。

⑥ ⁵⁹Fe を用いた骨髓再生機能推定の動物実験の結果, 新生赤血球の末梢への出現は, 対照に比して明らかに術後1週頃まで悪く, また, この頃までは骨髓の機能低下を思わせ, 2週頃より漸次恢復の傾向を示し, 1カ月頃には平常に帰り, 上記骨髓の病理組織所見と一致している。

⑦ 以上の結果から, 臨牀的にこれら術後貧血に対して, 骨髓が鉄剤投与にて, 最も反応を強く示す主として術後10日前後頃より鉄剤投与して貧血の治療に当たり著効を修めた。

最後に, 終始御懇篤なる御指導, 御校閲を賜わつた恩師榊原任教授に心から感謝致します。さらに多くの御教示を頂いた本学生化学松村義寛教授, 病理学松本武四郎教授に深謝致します。また直接御指導と御援助を戴きました榊原外科林久惠講師, 生化学松村剛講師, 宮川啓講師に深く感謝の意を表すると共に実験に御協力頂いた榊原外科千葉智世博士, 大沢, 田中, 岩本, 伊野, 橋本の各諸姉兄に感謝致します。

臨床面での骨髓塗抹標本検査において御指導を賜わつた本学中山内科山田喜久馬助教授, 西千鶴助手, 三神内科荒木伸子講師に深謝いたします。

本論文要旨は, 1959年4月第7回日本輸血学会及び

1959年10月第97回東京女子医科大学学会にて発表した。

文 献

- 1) **Gibbon, J.H.** : J. Thorc. Surg. **28** 343(1954)
- 2) **Harshbarger, G. H. et al.** : Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system : Report of eight cases. Proc. Mayo Clin. **30** 201 (1955)
- 3) **Cooley, D.A. et al.** : Temporary extracorporeal circulation in the surgical treatment of cardiac and aortic disease. Report of 98 cases. Ann. Surg. **145** 898 (1957)
- 4) 織畑秀夫・他 : 人工心肺の研究 臨外科 **11** (Ⅱ) 727 (1956)
- 5) 福慶逸郎 : 人工心肺の研究 胸部外科 **6** (6) 636 (1958)
- 6) 小林太刀夫・他 : 直視下心臓内手術に関する問題 人工心肺治療後の事故防止についての考察 胸部外科 **11** 12 (1956)
- 7) 杉江三郎・他 : 直視下心内手術を目的とした低体温時及び人工心肺に於ける出血傾向とその防止対策 胸部外科 **11** (Ⅱ) 961 (1958)
- 8) 三枝正裕・他 : 人工心肺の研究 綜臨 **7** 8 (1958)
- 9) 織畑秀夫・他 : 人工心肺の研究 日外会誌 **57** 823 (1956)
- 10) 木本誠二・他 : 人工心肺の研究 胸部外科 **9** 569 (1956) **10** 1 (1957)
- 11) 林 久恵・他 : 体外循環における血液動態並びに生体内血液の変動について 日輸血会誌 **5** 276 (1959)
- 12) 田中 孝 : 近く発表予定
- 13) 長谷健一 : 人工心臓の研究 大動脈弁狭窄症に対する直視下手術への臨床的応用 日胸部外会誌 **5** (Ⅱ) 1068 (1956)
- 14) 高橋敬亮 : 人工心肺の研究 日外会誌 **59** (9) 1513 (1957)
- 15) 二之宮景光 : 体外循環における大量輸血に関する研究 日本輸血学会誌 **5** (6) 324 (1959)
- 16) 島田次郎 : 大量並びに急速輸血の血液諸性状に及ぼす影響について 日輸血会誌 **5** (6) 358 (1959)
- 17) **Evans, G.** : Am. J. physiol. **110** 273 (1934)
- 18) **Thorn, G.W. et al.** : Endocrinology. **31** 203 (1420)
- 19) **Bijork, V.O.** : An artificial heart of cardiopulmonary machine, performance in animals. Lancet, Lond. **6526** 491 (1948)
- 20) **Stokes, J.L. et al.** : Mental maintenance of life by mechanical heart and lung during occlusion of the venae cave followed by survival. Surg. Gyn. Obst. **91** 138 (1950)
- 21) **Stutman, L.** : The mechanism of blood coagulation. Med. Times. Manhasset **83** 8 (1955)
- 22) **Ellis, P.P. et al.** : Changes in coagulation occurring in dogs during hypothermia and cardiac surgery. Surgery **41** 2 (1957)
- 23) **Kirklin, J.W., et al.** : Studies in extracorporeal circulation. Applicability of Gibbon-type pumpoxygenator to human intracardiac surgery cases. Ann. Surg., **144** 2(1956)
- 24) **Scott, R.** : The hemostatic response to injury. A study of the Korean battle casualty. Ann. Surg. **141** 3 (1955)
- 25) **Scott, R.** : Changes in the coagulation mechanism following and resuscitation with stored blood. Blood. Bort. **9** 609 (1954)
- 26) **Krevans, J. R.** : Hemorrhagic disorder following massive whole blood transfusion. J. Am. M. Ass., **157** 171 (1955)
- 27) 大沢幹夫 : 近く発表予定
- 28) 渋谷喜守雄 : 大量輸血と出血傾向 日医師会誌 **36** 4 8 (1956)
- 29) 斎藤正行 : 光電比色計による臨床化学検査 5 版 南山堂 1954 140
- 30) 松井澄他 : 肺結核外科における大量輸血後の赤血球生成と血清鉄 胸部外科 **11** (6) 418 (1958)
- 31) 松井 繁・他 : 人工心肺による循環時生体反応実験的並に臨床的報告 胸部外科 **12** (2) 152 (1958)
- 32) 渥美和彦・他 : 大血管外科における蛋白代謝 (第二報) 日輸血会誌 **5** (5) 227 (1958)
- 33) 岩間潤太郎 : 人工心肺による体外循環における水分電解質代謝に関する研究 日輸血会誌 **5** (6) 337 (1959)
- 34) 亀田定吉 : 貧血を呈する諸種疾患における血清蛋白の電気泳動的な研究 東北医誌 **57** (3) 366 (1958)
- 35) **Elkinton, J.R. et al.** : Transfers of cell sodium and potassium in experimental and clinical conditions. J. clin. Invest. **27** 74 (1948)
- 36) **McInnes, G.F. et al.** : Blood volume and blood biochemical studies in patients undergoing radical surgery. Surg. Gyn. Obst. **91**

- 323 (1950)
- 37) 三宅寿郎：手術患者の電解質特に Na, Cl 及び K の代謝に関する研究 第2編 (手術侵襲大なる場合の電解質の態度) 日外会誌 54 56(1953)
- 38) Moore, F. D. et al. : Body composition. Total body water and electrolytes, intravascular and extravascular phase volumes. *Metabolism*. 4 447 (1956)
- 39) Moore, F.D. : The low sodium syndroms of surgery. An outline for practical managements. *J. Am. M. Ass.* 154 379 (1954)
- 40) 葛西森夫：手術後血症についての臨床的並に実験的研究 特に電解質との関係及び電解質投与の影響 日外会誌 57 467 (1956)
- 41) 太越 実・他：外科手術前後における血清電解質についての臨床的並に実験的研究 東京衛生業務報告書 21 79 (1958)
- 42) Dewall, R.A. et al. : Total body. Perfusion for open cardiotomy utilizing the bubble oxigenator, physiologic respons in man. *J. Thorac. Surg.* 32 591 (1956)
- 43) Bruce, R.A. et al. : Observation on hyponatremia following mitral valve surgery. *Surg. Gyne. & Obst.* 100 292 (1955)
- 44) Willson, G.M. et al. : Metabolic changes associated with mitral valvuloplasty. *Circulation*. N.Y. 9 199 (1954)
- 45) 岩淵 汲：任意心搏停止に関する研究 日胸部外会誌 7 (6) 656 (1959)
- 46) 横山寿雄・他：頭部外科疾患における適正なる輸血量に関する研究 日輸血会誌 5 5 (1959)
- 47) Crosby, W. H. et al. : The hematologic respons to wounding and to resuscitation accomplished by large transfusion of stored blood. A study of battle casualties in Korea. *Blood Bost.* 9 439 (1954)
- 48) Mechanismus of the Anemias : Practitions Conference held at New York Hospital. Cornell Medical Center 4 111~132 (1959)
- 49) 金井 泉・他：臨床検査法提要 15 版 東京金原出版 (1954)
- 50) Ibring, G. et al. : Extracorporeal circulation and postoperative erythrocyte destruction. *Acta. Chir. Scand.* 16 (2) 79 (1957)
- 51) 松原高賢：血清鉄の測定法 臨病理 1 1 59 (1957)
- 52) Roth, C.E. et al. : *Schweiz. Med. Wschr.* 80 40 (1950)
- 53) Granick, S.J. : *Biol. chem.* 164 737 (1946)
- 54) 吉野芳夫：生化学 27 256 (1955)
- 55) 中島信治・他：綜医学 12 135 (1955)
- 56) 城 静雄：外科的疾患の鉄代謝に関する臨床的研究 (2) 外科的疾患 (胃疾患を除く) の血清鉄及び手術のこれに及ぼす影響 熊本医会誌 32 (11) 1825 (1957)
- 57) Baird, H. et al. : *Clinical sien.* 16 468 (1957)
- 58) 柳沢文憲：血清鉄の臨床的研究 綜医学 12 (6) 452 (1957)
- 59) Hahn, P.H. et al. : The utilization of Iron and the rability of hemoglobin formation in anemia due to blood-loss. *J. Exp. M.* 71 731 (1940)
- 60) Stodtmeister, R. : Die Bedeutung der Sternal Punktion für die Beurteilung Kranken mit Sekundäre Anaemie. *Deut. Med. Wschr.* 11 1681 (1937)
- 61) Finch, C.A. et al. : Iron Metabolism. The pathophysiology of iron storage. *Blood*. Bost. 5 983 (1950)
- 62) Schaefer, K.H. : Zur pathogenese der Infektanemie. Insbesondere ihre Beziehungen zur Eisenstoffwechsel des Wachsender Organismus. *Klin. Wschr.* 19 590 (1940)
- 63) 板倉重平：正常時及疾患時における血清鉄量に関する研究 東医会誌 54 225 (1940)
- 64) 岩淵 耕：血清鉄結合能に関する臨床的研究 新潟医会誌 72 (4) 386 (1957)
- 65) Braunsteiner, H. et al. : Ferritin, Transferrin and Serum-eisen. *Klin. Wschr.* 30 394 (1952)
- 66) Brandstrup, P. : Serum copper, serum iron and total ironbindings-capacity of serum in acute and chronic infections. *Acta. Med. Scand.* 145 315 (1953)
- 67) Rath, C.E. et al. : *J. Clin. Invest.* 28 79 (1949)
- 68) Lauell, C.B. : *Acta. physiol. Scand.* 14 (1947)
- 69) Shade, A.L. et al. : *Science.* 104 130 (1946)
- 70) Laurell, C.B. : *Blood.* 6 183 (1931)
- 71) Laurell, C.B. : *Acta. chem. Scand.* 1 770 (1947)
- 72) Hamilton, L. D. et al. : *Endocrinology.* 48 44 (1951)
- 73) Cartwright, G.E. et al. : *J. Clin. Invest.* 25 65 81 (1946)
- 74) 川井三郎：各種条件下における赤血球生存期間

- 短縮と脾及び肝との関係 (Cr⁵¹ を利用して)
日輸血会誌 6 23 (1959)
- 75) **Read, R.C. et al.** : The use of radioactive sodium chromate to evaluate the life span of the red blood cell in health and certain hemologic disorders. *Am. J. Med.* **22** 40 (1954)
- 76) **Mollison, P.L.** : Blood transfusion in clinical medicine, p. 139 2nd edd. Blackwell scientific publications, Oxford. (1956)
- 77) **Hughes-Jones, N.C. et al.** : Interpretation of Cr⁵¹ survival curves. *Clin. Sc. Lond.* **15** 207 (1956)
- 78) 小原辰三・他 : Cr⁵¹ に依る赤血球生存期の研究 血液と輸血 4 (5) 229 (1958)
- 79) **Owen, C.A. et al.** : Labelling human erythrocytes with radiochromium. *J. Lab. Orat. Clin.* **47** 65 (1956)
- 80) **Mollison, P.L.** : inbid p. 145
- 81) **Crosby, W.H. et al.** : Limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemia : It's relation to the excretion of bile pigment. *Am. J. Med.* **13** 273 (1952)
- 82) **Miller, A. et al.** : Studies of anemia and iron metabolism in cancer. *J. Clin. Invest.* **35** 1248--1262 (1956)
- 83) **Boycott, A.E. et al.** : The regulation of marrow activity. Experiments on blood transfusion and on the influence of atmospheres rich in oxygen. *J. Path. Bact. Lond.* **36** 205 (1933)
- 84) **Robertson, O.H.** : The effect of experimental Plethra on blood production. *J. Exp. M.* **26** 221 (1917)
- 85) **Lindenbaum, I.S.** : Das Knochenmark in der ersten Stunden und Tagen nach dem Aderlass. *Fol. haemat. Lpz.* **39** 501 (1930)
- 86) 小宮悦造・他 : 臨床血液図説 増刷第2回発行 金原出版 I 61 (1957)
- 87) **Rohr, K.** : Das Menschen-Knochenmark. S. 226--228 Georg Thieme Verlag. Stuttgart. (1949)
- 88) **Berline, N.L. et al.** : Recent Advances in the Knowledge of total red cell volume, production and destruction. *Blood. Lond.* **12** 147 (1957)
- 89) 星野 孝 : 放射性鉄及びクロムによる赤血球産生並に破壊に関する臨床的研究 内宝 5 7 (1957)
- 90) **Weinstein, I.M. et al.** : The use of Cr⁵¹ & Fe⁵⁹ in a combined procedure to study erythrocyte production and distraction in normal human subjects and in patients with hemolytic or aplastic anemia. *J. Lab. Clin. M.* **45** 616 (1955)
- 91) **Hahn, P.H. et al.** : Radioactive iron used to study red blood cells over long period. *Am. J. physiol.* **135** 600 (1942)
- 92) 菊地武彦・他 : 放射性鉄による骨髄の造血機能と鉄代謝との関係に関する研究 (京大) アイソトープ研究利用総覧 4 14 (1957)
- 93) **Granik, S. et al.** : Ferritin ; VIII Speed of uptake of iron by the liver and its conversion to ferritin iron. *J. Biol. chem.* **155** 661 (1944)
- 34) **Wasserman, L.R. et al.** : The rate of removal of radioactive iron from the plasma : An index of erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* **31** 32 (1952)
- 95) **Haff, R.L. et al.** : Plasma and redcell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. *J. Clin. Invest.* **29** 1041 (1950)
- 96) **Finch, C. A. et al.** : Iron metabolism : utilization of intravenous radioactive iron. *Blood. Bost.* **4** 905 (1949)
- 97) 城 静雄 : 外科的疾患の鉄代謝に関する臨床的研究 (1) 外科的胃疾患々者の鉄代謝 熊本医会誌 **32** (II) 1825 (1957)

Studies on the Changes of Blood Following Direct Visual Cardiac Operation Using Extracorporeal Circulation

by Tosiko Shimizu

—Especially Concerning to Anemia Appearing Postoperatively.—

(Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College)

(Director : Prof. S. Sakakibara)

General observations were performed on the changes of blood components during over one month postoperatively in about 70 clinical cases which were operated under direct vision using artificial heart lung machine.

According to the investigation of red blood cell, it was clarified clinically that anemia occurred postoperatively. In order to investigate the cause of anemia and establish a direction of the treatment, the following experiments were performed in animal. At first a dog was perfused by artificial heart lung apparatus, then this blood labeled by $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ was injected into the perfused dog and another non-perfused dog respectively. As a control non-perfused plain blood was labeled in the same way and it was infused into the non-operated dogs. By these investigations, survival duration (life span) of red cells in each group was studied.

According to the utilization of $\text{Fe}^{59}\text{Cl}_3$, new generation of red cells was investigated and by frequent administrations of iron medication, the postoperative changes of bone marrow function were studied. On the other hand, histological examinations of bone marrow were performed in clinical cases.

The results obtained were as follows :

- 1) Among the postoperative changes of the peripheral blood in clinical cases which were undertaken the direct visual operation using artificial heart lung machine, the decrease of red cell count was especially marked. As to the changes of serum protein, the total protein showed decrease until 3rd postoperative day, then the tendency of increasing. In the fraction of serum protein, albumin decreased and globulin increased. Especially the marked increase of γ -globulin was recognized in some cases. On serum electrolytes a little change of potassium was recognized.
 - 2) On 7—14 days after the direct visual operation considerable decrease of hemoglobin, hematocrit, specific gravity of the blood, serum iron and red cell count etc. were observed.
 - 3) Anemia following direct visual operation using extracorporeal circulation showed 1.0—0.7 color index namely hypochromic and iron deficient.
 - 4) According to the animal experiment with Cr^{51} labeled red cells, survival life span of red cells perfused through heart lung apparatus was shorter than that of plain non-perfused blood cells. The life span of red cells perfused showed the same tendency not only in dogs perfused by heart lung machine but also in non-perfused dogs.
 - 5) The histological investigations of bone marrow in clinical cases showed the picture of insufficient function around one week after the operation, gradual recovery following two weeks and hyperactive function around three or four weeks after the operation. In the phase of recovery from the anemia the findings like a erythroblastotic marrow were recognized.
 - 6) Animal experiments for the investigation of regenerative process of bone marrow using Fe^{59} revealed that appearance of newly formed red cells into the peripheral blood was apparently different until one week after the operation in comparison with control group, showing hypo-function of bone marrow.
- In the following second postoperative week the function of bone marrow began to recover gradually and returned to normal in one month after operation. These findings agree with that of histopathologic changes of bone marrow in clinical cases.
- 7) According to these results, the following treatment for the postoperative anemia was decided in clinical cases.

Blood transfusion was undertaken for one week after operation and thereafter iron administration was performed about ten days after, when the maximum effect of iron medication to bone marrow could be expected.

In our clinical cases these therapies were very effective.

(Author's abstract)