

## 〔特別掲載〕

大量出血時の補液による血液希釈限界域と  
低体温法を応用した循環動態に関する研究

東京女子医科大学外科学教室（主任：織畑秀夫教授）

徳川英雄  
トクガワ ヒデオ

（受付 昭和51年12月10日）

**An Experimental Study on the Survival Rate of Dogs in the Acute Normovolemic  
Anemia in Combination with the Hypothermal Anesthesia****Hideo TOKUGAWA, M.D.**Department of Surgery (Chairman: Prof. Hideo ORIHATA),  
Tokyo Women's Medical College

The acute normovolemic anemic state was produced by bleeding from a catheterized femoric artery of dogs and infusion of the mixed electrolyte solution through a catheterized femoric vein in accordance with the constant urine volume. A mixture of hydroxy ethyl starch as a plasma expander and lactated ringer solution as a extra cellular fluid replacer was utilized with ratio of 3:1. The hypothermal state was achieved by a cool water circulating blanket wrapped over the dogs. The extent of the normovolemic anemic stage was examined in terms of hematocrit. The successfull resuscitation was demonstrated by blood retransfusion over fifteen percent of hematocrit value in the room temperature. Under the hypothermal anesthesia, the dog survived the acute normovolemic anemia with the hematocrit value of ten percent followed by blood retransfusion.

## 目 次

## I. 緒言

## II. 実験

## 第1章 基礎実験

## 序節

## 第1節 間歇的ポリグラフタイマーの開発

## 第1項 機械の構造と性能

## 第2項 使用成績

## 第3項 小括

## 第2節 体温コントロール自動冷却加温装置の開発

## 第1項 機械の構造と性能

## 第2項 使用成績

## 第3項 小括

## 第3節 希釈方法および希釈液の検討

## 第1項 実験方法

## 1) 対照および麻酔

## 2) 希釈液の選択

## 3) 希釈方法

## 4) 循環血液量の測定

## 第2項 実験結果

## 第3項 小括

#### 第4節 高度血液希釈の検討

##### 第1項 実験方法

- 1) 材料および麻酔
- 2) 操作および条件
- 3) 測定および血液検査

##### 第2項 実験結果

##### 第3項 小括

#### 第5節 血液希釈の限界域における生存

##### 第1項 実験方法

- 1) 材料および麻酔
- 2) 操作
- 3) 測定

##### 第2項 実験結果

##### 第3項 小括

### 第2章 本実験

#### 序節

#### 第1節 血液希釈後の輸血に関する検討

##### 第1項 実験方法

- 1) 材料および麻酔
- 2) 操作

##### 第2項 実験結果

##### 第3項 小括

#### 第2節 輸血によつて回復し得る血液希釈の限界

##### 第1項 実験方法

- 1) 材料および麻酔
- 2) 操作
- 3) 観察

##### 第2項 実験結果

##### 第3項 小括

### Ⅲ. 総括ならびに考按

### Ⅳ. 結語

#### 文献

#### Ⅰ. 緒 言

現代医療の大きな課題とも言うべき Shock の概念や基礎的な病態生理は、第一次大戦を契機とし、その後続く種々の戦争で体験された重篤な損傷・出血・感染等の治療を通じて飛躍的な進歩を遂げた。それ以来、広範且つ緻密な研究は多数の優れた報告を生み、Shock の新知見として集大成されつつある<sup>1)~4)</sup>。

近年、心肺蘇生 (CPR) を軸として、救急医療は医学の原点であるとする認識が再び顧みられつ

つある<sup>5)</sup>。わが国にもようやく救急医学会並びに関連した各種分科会が誕生し、救急疾患への本格的な取組が開始された。とりわけ Shock に関しては、さまざまな論義を呼んでいる。しかし現実には救急体制、救命設備の不備も手伝つて今なお単純な出血多量で死亡するという事故の話題が絶えていない。

予防を含めた Shock Therapy の確立こそ、今日臨床医に与えられた早急に解決すべき課題であると言つても異論をはさむ余地はあるまい。斯かる視点より近年の研究を文献的に整理すれば、ECF (Extracellular Fluid) を考慮した晶質液 (Crystalloid Solution) 大量補液の Shock 予防効果に関する多数の報告が挙げられる<sup>6)7)8)</sup>。これらに対する追試<sup>9)</sup>や、出血性 Shock 時にさほど ECF の減少はなかつたとする反省も見られるようになった<sup>10)</sup><sup>11)</sup>。しかし、この問題には大量出血が持続的に生じている場合を考えると、Crystalloid Solution の ECF 移出入が論じられる前に急速な大量補液に付帯して進行する血液希釈、すなわち、指標としてのヘマトクリット値の低下にどう対処するかという臨床的な難問が残されている。そして限界域における血液希釈はどの溶液を用い、どの程度まで許されるのかという問にも明確な答えはなされていない。

大量補液をこの角度より捉え、ヘマトクリット値低下の限界点を伸ばし得る何らかの有効な手段を講ずるという意味で、一つには低体温法が試みられて来た。Ischemia における生命の耐性を高め得るとする基本的な性質を出血性 Shock を始めとする各種 Shock、通常では耐え得ない高度の Anoxia に応用しようという試みであるが、未だ賛否両論が多くて予想された程好結果を生むまでには到らず、その意義も全面的には認められていない<sup>12)~16)</sup>。低体温法の持つ“取り扱いにくさ”が普及と応用を妨げている一つの要因であろうと思われる。一般には難解な低体温法よりも簡便な Hydrocortison<sup>17)18)</sup>や、POB (Phenoxibenzamin)<sup>19)</sup>等の薬剤療法が注目を集め、受け入れられている。

今回、著者は以上の事柄を考慮し、大量補液に

よるヘマトクリット値低下の限界域を確め,更に,それを伸しうる手段として低体温法を併用し,その有用性を確めるといふ臨床に即した解析を計画した. 実験に先立つて,これに用いる長時間観察用ポリグラフタイマーと,熟達を要せず,如何なる時にも低体温法を容易に実施できるように,本邦初に体温コントロール自動冷却加温装置を開発した. これらの装置を使用して,雑種成犬による Acute Normovolemic Anemia の段階的な Model を作成し,実験的検討を加えた結果,犬においては輸血によつて回復しうる血液希釈の限界域は,常温下でヘマトクリット値15%強,低体温下では10%弱であるとの結論を得たので,ここに文献的考察を加えて報告する.

## II. 実 験

### 第1章 基礎実験

#### 序 節

本章では,第2章で行う生存に導くことが可能な血液希釈の限界範囲と低体温法の効果を確認する実験に先立ち,これに使用する二つの機械の開発と,希釈方法の検討および希釈の実際に関する基礎的な実験を行なつた.

#### 第1節 間歇的ポリグラフタイマーの開発

今回の実験は急性実験であるが,低体温法そのものに要する操作時間が長く,更に希釈操作や観察時間を加えると,短い例ではポリグラフを使用して12時間,長い例では24時間以上の連続記録を必要とする. 完全な記録を要求すれば記録紙の量は膨大なものとなり,整理する資料も相当量に登る. ペン書き記録で全記録を得る事は不可能に近い. 現在ではこれを解決する手段として,磁気テープに記録し,必要部分だけを取り出して再生するという方法が取られているが,余りに高価で実際的ではない. また市販の時計類にこの条件を満たすものを求めると,国内では唯一<立石電機製> OMRON 形 TB—SYS TB—TDS という注文機種があるだけである. タイマーを2台組み合わせさせた交互運転回路を持つ機種で,これを用いてポリグラフを間歇的に作動させれば記録紙の節約を計る事ができるが,いずれも非常に高価である.

著者は,以上の理由から本実験(第2章)に先立つて安価な「デジタル IC」を利用し,休止時間・作動時間を自由に設定できる間歇的ポリグラフタイマーを開発した,これを使用して記録紙の大幅な節約と資料の簡潔

化を図ると同時に,実験全経過の記録を得ることができた.

#### 第1項 機械の構造と性能

機械は $26 \times 8 \times 17$ cm の箱に収まる大きさで,(Fig. 1, Fig. 2) 内部構造をブロックダイアグラム (Fig. 3),回路図 (Fig. 4, Fig. 5) に示した. これらの回路は従来多数の Transister を用いて造られており,容積と金額が要求された. しかし最近のデジタル IC の普及によつて,各回路は大幅に簡略化と安定化を図ることができ,加えて安価に組立てることが可能となつた. 本機においてもこれを利用した.

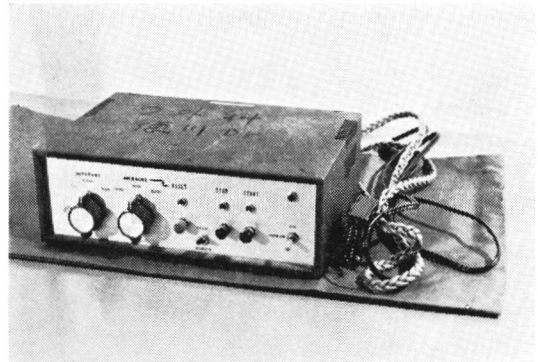


Fig. 1 Timer for Polygraph Recorder

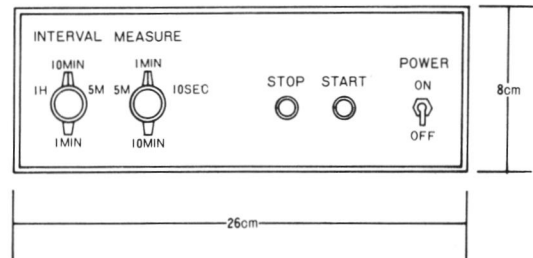


Fig. 2 Front Panel of Timer

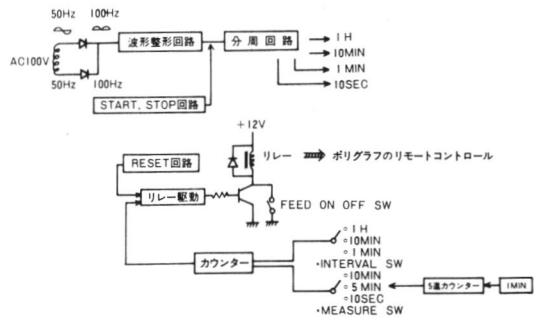


Fig. 3 Block Diagram of Timer

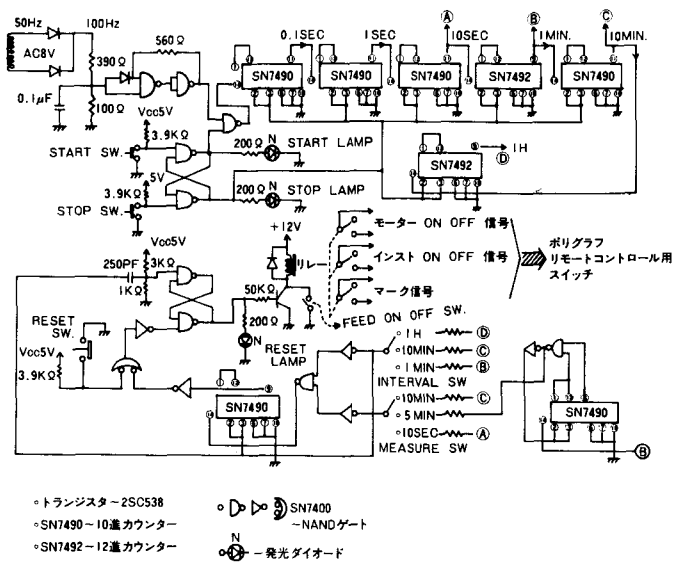


Fig. 4 Circuitry of Timer

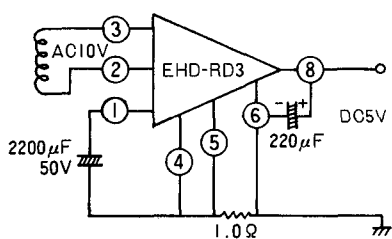
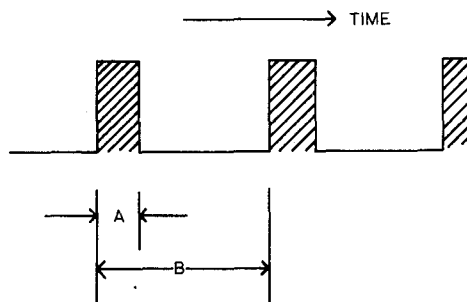


Fig. 5 Sources of Electricity for Digital IC

時間の計算は50Hzの交流波を利用し、波形整形回路 (Fig. 3) がこの交流波の Sign 波形を拾い、Puls 波形に変更して次の分周回路に送り出している。休止・作動の設定時間はこの分周回路において自由に選び出すことができる。また Start・Stop 回路は前2回路の接点に設けた。回路図 (Fig. 4) に示す通り、分周回路の中にデジタル IC による Counter を設けた。休止時間はこの Counter の各出力を INTERVAL スイッチで取り出すことによつて自由に選び、また作動時間も同様に Counter の出力を MEASURE スイッチで選び出すことによつて自由に設定できる。今回は、これらのスイッチを本実験に適するように INTERVAL, 1時間, 10分, 1分, MEASURE, 10分, 5分, 10秒とした (Fig. 6)。

このように INTERVAL および MEASURE スイッチの組み合わせを実験に適したように選び、予め指示して置けば機械が自動的に繰り返しその間隔でポリグラフを



A : WORK TIME (5 MIN, 1 MIN, 10 SEC)  
B : INTERVAL T. (1 HOUR, 10 MIN, 1 MIN)

Fig. 6 Timing Chart of Timer

作動させるよう設計した。また、時間計測部にモーターを使用していないので、その値は正確で信頼度が高い。

第2項 使用成績

本機を4チャンネル型多用途監視装置 (Multipurpose Polygraph 140, 三栄測器 K.K.) のリモートコントロール用スイッチに接続して記録した実験犬の平均動脈圧、心電図、中心静脈圧の一部を Fig. 7, Fig. 8 に示す。Fig. 7 は左側が連続記録部分で、ポリグラフ側の紙送り速度を変更したもの、右側がタイマーを使用し停止時間を10分、作動時間を10秒として記録したもので、上段より中心静脈圧 (mean)、動脈圧 (mean)、心電図である。約6時間の各 parameter の変動が僅か15cmの記

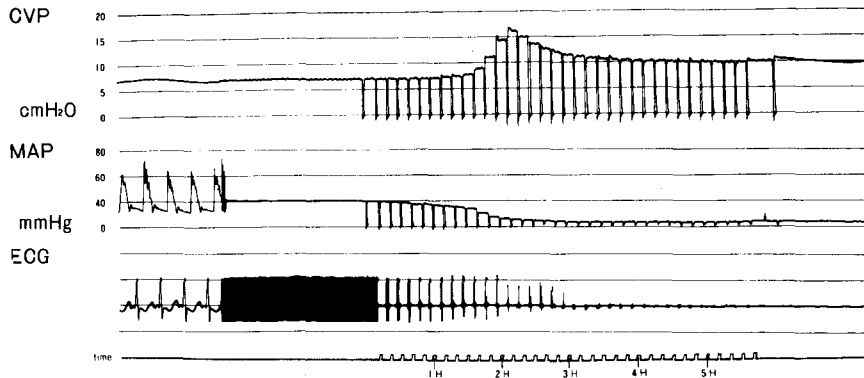


Fig. 7 Records by Polygraph with Timer (Interval 10min, Measure 10sec)

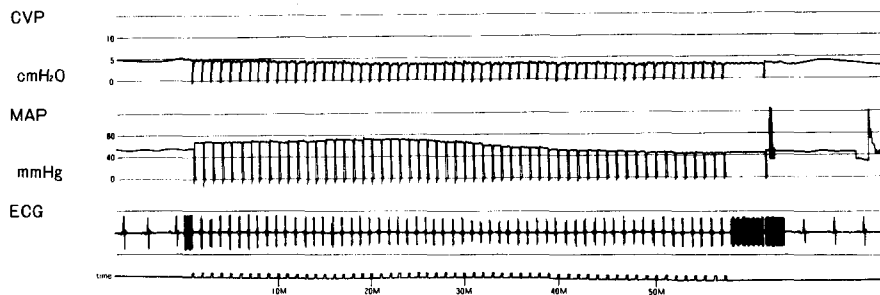


Fig. 8 Records by Polygraph with Timer (Interval 1min, Measure 10sec)

録紙に集約されて記録されている。Fig. 8は同じ Parameter を停止時間1分，作動時間10秒として記録したものである。約60分間の変動が描かれているが，Fig. 7に比べると緩徐な動きになっている。

### 第3項 小括

本機を実験に使用したところ，記録紙の大幅な節約と観察労力の減少を得ることができた。特に実験人員の少ない場合や，夜間に互る記録には威力を発揮し，ポリグラフに係かる労力を完全に省くことができた。また，実験状況に合致した時間を設定すれば parameter の変動が一目で解り，全体を把握するのに好都合であった。

## 第2節 体温コントロール自動冷却加温装置の開発

表面冷却低体温法の代表的な一つに，内部を冷水で灌流させるブランケットを使用し，低体温を得る方法がある。このブランケット内を灌流する液温は，通常恒温槽によつて予めセットされた一定の温度に自動的に維持されているが，実際の使用に当つては，被験者の体温を観察しながら，その変化に応じて何度か液温セットを修正

し，体温と恒温槽内温度，すなわちブランケットを縮小して行く必要がある。この操作は重要で，熟練と繊細な計算を要するところである。麻酔者の注意力の可成りな部分をこの操作に割かねばならず，これが低体温をして一般に「取り扱いにくい」「複雑で難解だ」との印象を与えている一つの要因であろうと思われる。

今回，筆者は本実験に先立ちこの操作の省力化を意図して，装置に予め目的体温を指示すればブランケット内液温が体温の変動に対応しながら，これも予め規定した或る幅を持つて自動的に作動し，目的とする体温が得られた時点で，一定温度を維持するように働く本邦初の体温コントロール自動冷却加温装置を開発した。なお，開発には低体温装庄の国内メーカーでは最も経験の深い<市河思誠堂 K.K.>の協力が得られた。

### 第1項 機械の構造と性能

装置の全様は 630×435×110mm の立方形を呈している (Fig. 9)。内部は大きく分けて恒温槽部と灌流用モーター部とから成っている。槽は冷却用の冷凍パイプと加温用のヒーターを有しており，これらを体温コントロ

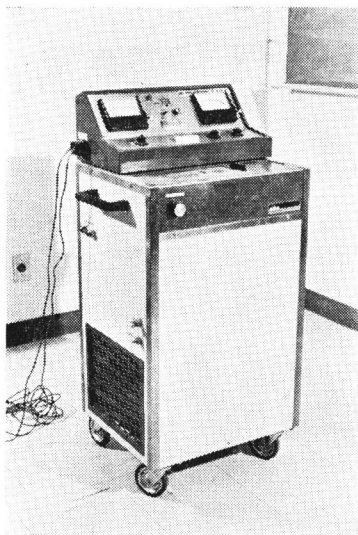


Fig. 9 Our Model of Heat Exchanger

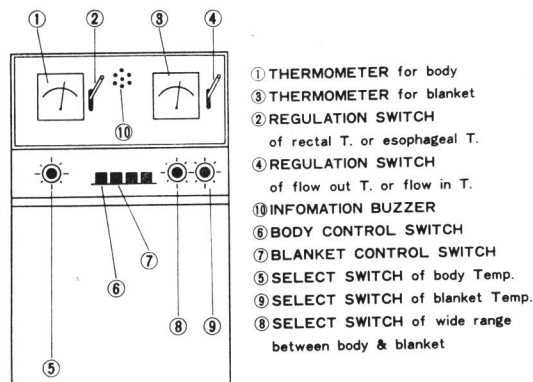


Fig. 11 Front Panel of Heat Exchanger

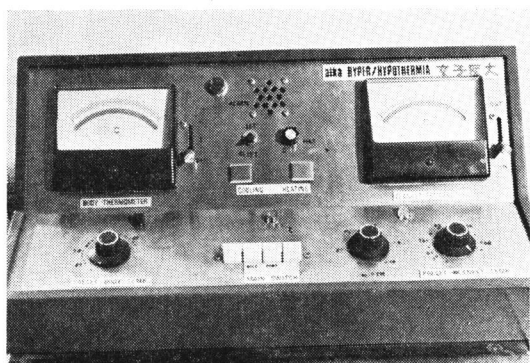


Fig. 10 Front Panel of Heat Exchanger

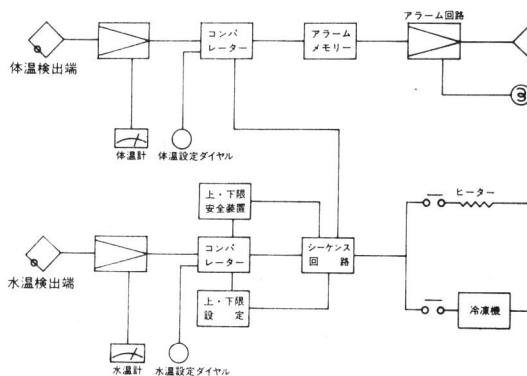


Fig. 12 Block Diagram of Hypothermic Circuitry

ールスイッチとワイドレンジセレクトスイッチが制御している。前面の詳細は Fig. 10, Fig. 11に示した。

スイッチ 5は体温コントロールスイッチで、目的とする体温を選ぶようになっている。スイッチ 8はワイドレンジセレクトスイッチで、溜流水温と体温との差を規定する。スイッチ 9は従来通りのブランケット液温によってコントロールする場合に使用する。

装置内部を電気回路 (Fig. 12)、送水回路 (Fig. 13) シーケンス回路 (Fig. 14) に示した。恒温槽の冷却・加温能力は (Fig. 15) プリセット温度に約 0.2°C/min の順応速度能力を持っている (市河思誠堂 K.K. 測定)。

また、体温測定はプローブ方式による体温測定用サーミスタ・テレサーモメーターによって行なうようにし

た。これによって食道温、直腸温の同時観察と、それぞれによる体温コントロールが可能となっている。ブランケットは従来のもを使用した。

### 第2項 使用成績

雑種成犬を用いてこの装置による低体温法に習熟するために、種々の速度で冷却・復温を多数例に行なつたが、手技の定着を見た記録の完全な9頭について示す。

実験犬は、当日水分投与のみを行なつた体重13~18 kg、ヘモグロビン量 (HGB) 8.0g/dl 以上、血漿総蛋白量 4g/dl 以上、ヘマトクリット (Hct) 30%以上の成犬を用いた。

大腿動静脈を通じて横隔膜下および右房に達するまで、内径2mmの polyethylene catheter を挿入し、Strainauge-transducer (三栄測器 K.K. 製) に接続、中心静脈圧、動脈圧を、また針電極を用いて心電図 (犬の電気軸方向にもつとも近いと思われる第II誘導) を実験全経過中、多用途生体現象測定装置 (三栄測器 K.K. ポ

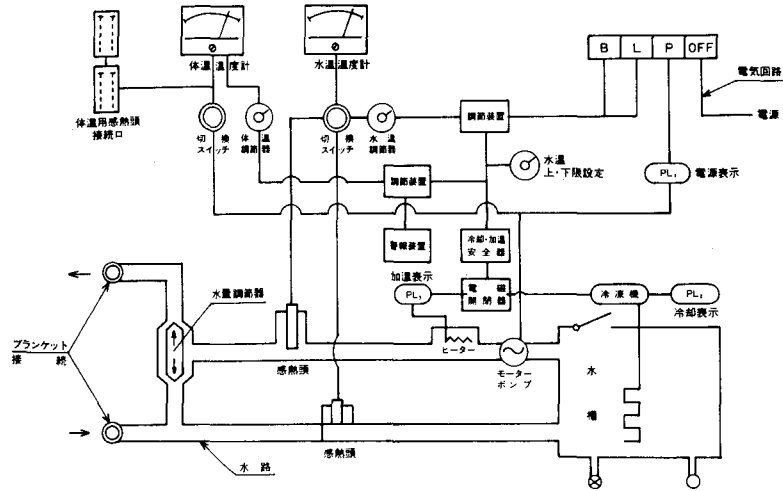


Fig. 13 Internal Connections of Heat Exchanger

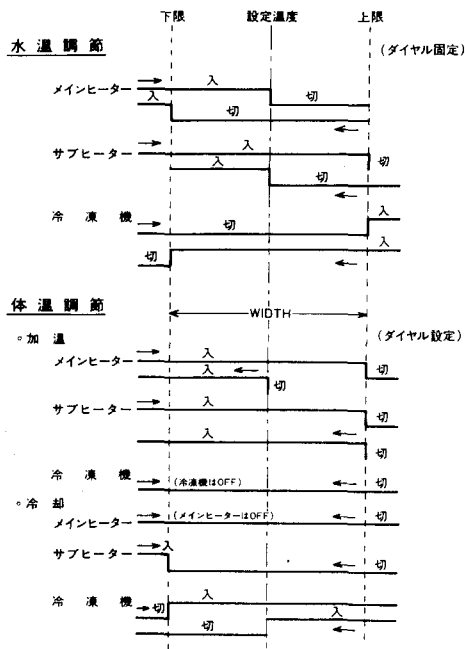


Fig. 14 Progress of Operation

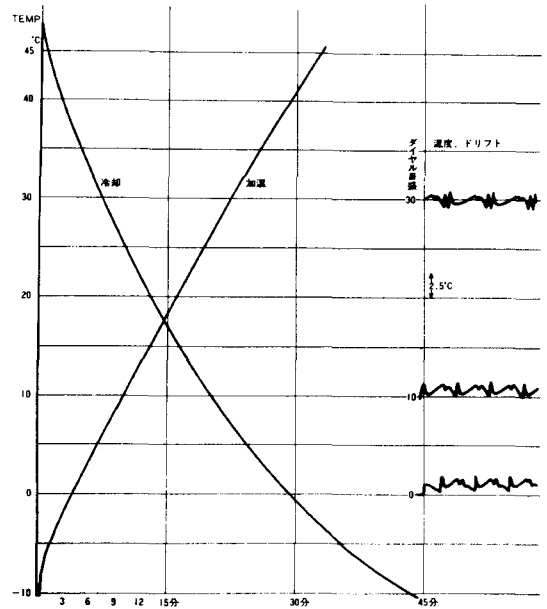


Fig. 15 Property of Temp. Changes of the Medium (Cooling & Rewarming)

リグラフ 140システム) にて観察記録した。

麻酔は Pentobarbital 25~30mg/kg BW にて導入, Pentazocin 1 mg/kg BW, Diazepam 0.5mg/kg BW を筋肉内注射後, 一定の麻酔深度を保つよう必要に応じ Pentobarbital の追加点滴をした。筋弛緩剤は Shivering

の見た時のみ Pancuronium 0.05mg/kg BW を使用した。麻酔導入後カフ付気管カニューレを気管内に挿管し, Room Air にて肺胞内圧が15~20mmHg の圧を保つようにして1分間約25回の割合で復温完了まで IPPV (AIKA RESPIRATOR R-60, 市河思誠堂 K.K.) を施した。他に catheter 類の血栓を防止するために Heparin

**Table 1** The Course of Esophageal Temperatures during Cooling and Rewarming

°C							
cooling	control	20'	40'	60'	80'	100'	120'
No. 1	36.5	35.0	33.4	31.3	29.6	29.4	29.3
2	37.5	36.5	35.8	34.8	33.5	32.7	31.0
3	36.9	35.0	34.6	34.2	31.9	30.2	29.6
4	38.0	36.5	34.1	34.5	34.0	33.2	31.8
5	38.1	37.0	35.6	34.2	32.2	30.0	29.6
6	36.4	34.6	33.8	32.6	32.0	31.0	30.2
7	39.0	38.1	36.0	34.1	32.5	30.0	29.0
8	37.6	37.2	35.6	33.4	31.9	30.6	29.0
9	37.5	36.1	34.6	33.2	31.6	30.2	28.8
mean	37.5	36.2	34.8	33.6	32.1	30.8	29.8
S. D.	0.83	1.17	0.95	1.10	1.24	1.29	1.01
± (P < 0.05)	0.64	0.90	0.73	0.85	0.95	0.99	0.77

n = 9

rewarming	30'	1°	1° 30'	2°	2° 30'	3°	3° 30'	4°	4° 30'
No. 1	30.0	32.7	35.4	36.0	37.1	37.5	37.5	37.5	37.5
2	31.2	31.9	32.0	32.6	33.4	34.2	35.7	35.8	35.8
3	28.5	29.0	31.0	32.4	33.0	34.5	36.7	37.5	37.5
4	30.5	31.8	33.0	35.5	36.6	37.9	38.1	38.2	38.0
5	30.1	31.2	32.1	33.4	34.0	35.0	36.1	36.9	36.9
6	29.1	29.8	30.2	31.1	32.4	34.3	35.1	36.2	37.0
7	29.1	29.8	30.9	31.4	32.1	33.9	34.8	35.9	36.9
8	29.2	30.0	31.2	32.1	33.8	34.5	35.6	36.9	37.5
9	28.6	28.9	29.3	31.9	33.1	33.9	34.8	36.0	37.0
mean	29.6	30.6	31.7	32.9	33.9	35.1	36.0	36.8	37.1
S. D.	0.91	1.64	1.77	1.74	1.76	1.53	1.18	0.85	0.62
± (P < 0.05)	0.70	1.26	1.35	1.34	1.35	1.17	0.90	0.65	0.47

n = 9

2 mg/kg BW を使用した。また thermo couple は食道用を門歯より約20cm の所に、直腸用を Canalis Analis 内方約8 cm の所に置いた。冷却は当初より目的体温を食道温で31°Cに置き、急速に軽度低体温を得るようにした。復温は最低温度が得られた時点で体温コントロールスイッチの目的体温を3°Cずつ移動させ、4~5時間をかけ緩徐に導いた。冷却・復温過程で変動した各 parameter の実測値は Table 1~4 に示し、その推移を Fig. 16~19 に示した。

図が示している通り、血行動態については測定値の分散範囲が著しく大きく、全体の傾向を掴むのに困難である。個体数9という少数例を承知で統計処理を試み、各 parameter について  $\bar{x}$  (平均値), S.D. (標準誤差) をもとめ、Table 1~4 に付記した。これに反して体温の変動は個体差が少なく一定の傾況を現わしているため、t 検定に従って処理しエラーバーグラフを用いて。

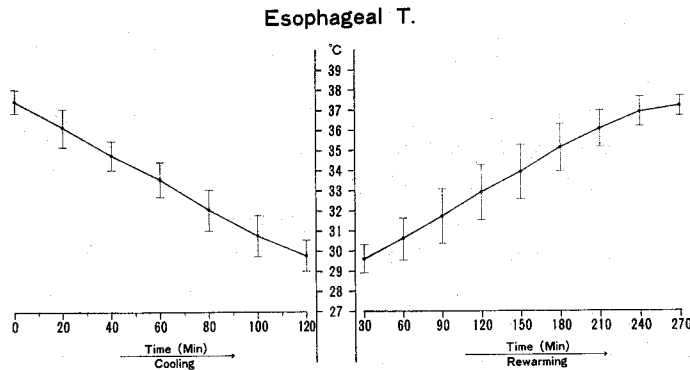
体温は下降、上昇時共に個体差が少なく直線的な経過を示し、平均動脈圧 (MAP) 及び心拍数 (記録された



**Table 2** The Course of MAP during Cooling and Rewarming

mmHg							
cooling	control	20'	40'	60'	80'	100'	120'
No. 1	110	120	136	140	82	75	75
2	110	105	95	93	95	112	120
3	112	105	105	102	100	90	82
4	115	85	77	68	68	70	65
5	110	100	95	90	76	63	55
6	112	110	110	82	72	72	70
7	112	110	108	100	90	80	78
8	105	110	119	102	95	87	83
9	132	130	125	124	112	110	107
mean	113.1	108.3	107.3	100.1	87.7	84.3	81.6
S. D.	7.574	12.50	17.43	21.45	14.39	17.26	20.30

rewarming	30'	1°	1° 30'	2°	2° 30'	3°	3° 30'	4°	4° 30'
No. 1	100	105	105	110	115	120	120	120	120
2	120	146	160	172	180	180	177	175	175
3	80	75	62	70	75	85	98	100	100
4	62	58	55	70	84	90	95	95	95
5	55	65	75	80	82	85	100	105	105
6	75	78	82	88	90	95	97	95	95
7	75	73	78	84	88	90	95	98	98
8	80	80	92	89	90	95	98	102	100
9	100	98	98	100	115	118	120	123	120
mean	83	86.4	89.6	95.9	102.1	106.4	111.1	112.6	112.0
S. D.	16.55	26.72	30.89	31.33	32.32	30.52	26.66	25.54	25.51

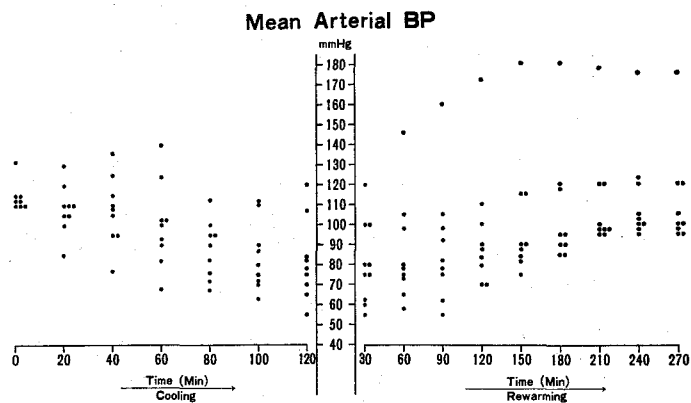


**Fig. 16** The Course of Esophageal Temp.

**Table 3** The Course of Pulse Rates during Cooling and Rewarming

beats/min							
cooling	control	20'	40'	60'	80'	100'	120'
No. 1	180	182	185	178	174	170	158
2	190	217	222	216	202	195	185
3	202		172	126	108	103	95
4	102	94	87	78	70	70	76
5	220	200	192	174	150	142	136
6	204	208	214	195	171	159	147
7	180	220	204	240	214	197	176
8	192	189	189	163	150	143	102
9	145	136	130	155	148	144	132
mean	179.4	180.8	177.2	169.4	143	147	134.1
S. D.	35.7	44.0	43.1	47.9	46.0	40.9	37.1

rewarming	30'	1°	1° 30'	2°	2° 30'	3°	3° 30'	4°	4° 30'
No. 1	138	149	162	180	174	204	170	173	177
2	170	177	182	186	185	185	182	180	177
3	86	108	117	124	135	110	102	100	100
4	97	118	135	140	150	174	178	174	174
5	136	138	149	157	170	183	186	186	186
6	153	163	171	180	185	195	220	215	215
7	167	173	179	185	197	201	212	210	210
8	100	110	117	132	156	179	197	204	204
9	130	141	167	178	183	180	175	178	178
mean	130.8	141.9	153.2	162.4	159.4	179	180.2	180	180.1
S. D.	30.7	26.1	25.1	24.6	23.2	27.9	33.8	34.0	33.9

**Fig. 17** The Course of Mean Arterial BP

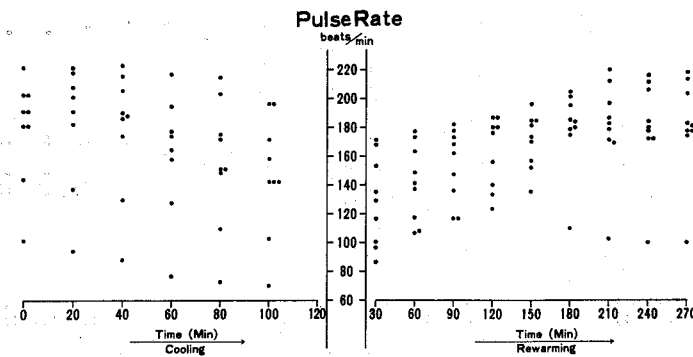
**Table 4** The Course of CVP during and Rewarming

cmH <sub>2</sub> O							
cooling	control	20'	40'	60'	80'	100'	120'
No. 1	3.1	3.1	3.3	3.2	3.4	3.4	4.2
2	4.3	4.6	5.1	5.2	3.8	3.2	2.9
3	4.5	6.5	3.9	3.7	3.5	4.6	5.2
4	2.0	2.2	2.1	3.2	3.5	3.0	3.8
5	4.5	4.1	5.7	6.0	5.5	5.5	5.5
6	5.5	5.8	6.0	6.2	6.0	6.5	6.5
7	8.0	8.0	7.2	6.5	7.0	6.5	7.0
8	2.2	2.0	1.5	1.5	1.6	1.5	1.2
9	2.3	2.3	2.2	2.1	2.2	2.0	2.0
mean	4.04	4.29	4.11	4.18	4.06	4.02	4.26
S. D.	1.93	2.12	1.99	1.85	1.77	1.85	2.71

n = 9

rewarming	30'	1°	1° 30'	2°	2° 30'	3°	3° 30'	4°	4° 30'
No. 1	5.1	6.0	5.6	6.0	5.7	6.1	5.2	4.8	4.5
2	2.7	2.8	3.2	3.4	3.1	3.3	3.4	3.4	3.1
3	6.5	6.2	2.0	2.2	2.0	2.7	7.5	7.2	4.0
4	6.5	6.2	5.8	4.0	3.5	3.5	3.2	3.2	3.0
5	8.5	10	8.5	9.0	7.5	7.0	6.8	7.5	7.0
6	6.5	6.8	7.0	7.2	8.8	7.2	6.7	4.5	4.3
7	7.2	7.8	8.1	8.3	8.7	8.1	7.2	6.5	6.5
8	1.6	1.8	2.0	1.8	1.6	1.5	1.5	1.7	1.5
9	2.2	2.6	3.1	3.4	3.6	4.1	4.0	3.8	3.6
mean	5.2	5.58	5.03	5.03	4.94	4.83	5.06	4.73	4.17
S. D.	2.45	3.11	2.54	2.67	2.81	2.32	2.13	1.97	1.70

n = 9



**Fig. 18** The Course of Pulse Rate

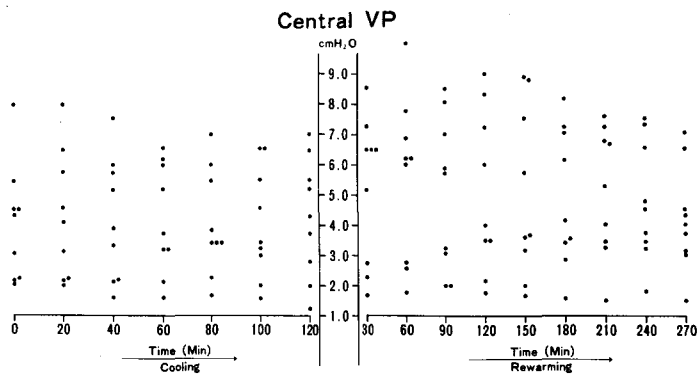


Fig. 19 The Course of CVP

ECGより読み取つた) に関しても、数値の個体差は非常に大きい、全体の傾向として、冷却過程ではほぼ直線的に下降し、復温過程でもほぼ直線的に上昇していた。冷却前と復温完了時の比較では、MAPは術前圧に戻らず約20mmHg低値を示す傾向にあり、脈拍は術前値に戻る傾向にあつた。CVPは全体を通じて余り大きな変動は認められなかつた。心電図の観察では不整脈としていわゆる低体温心電図、Ventricular Extrasystoleが時々見られ、冷却によるPQ, QT, QRSの延長が最低温度で僅かに見られたが、いずれも復温によつて冷却前値に戻つた。

体温下降・復温の経過は良好で、適当な麻酔深度さえ保つていればShiveringや極端な不整脈、心不全等全く経験することなく経過した。

(なお、この実験は冬期(2~3月)室温約25°C前後の実験室で行なつた。

### 第3項 小括

本実験の目的とする30°C前後の軽度~中程度低体温を得るためには、一般に冷却用ブランケットを用いた表面冷却法がもつとも簡便で優れた方法であると思われる。国内ではこの目的に適つた機械に、ブランケット内の水温コントロールによる冷却加温装置として従来より広く使用されている機種(AIKA HYPO/HYPER THERMIA UNIT 700, 市河思誠堂 K.K.)がある。この機種を基にして筆者は本邦初に体温コントロールによる自動冷却加温装置を開発した。

雑種成犬を用い、装置を軽度~中等度低体温域で試用した結果、当初、装置に体温を指示するだけで、後はほぼ機械任せと言えるほど簡便で、確実に目的とする低体温が得られ、また復温させることができた。特に、今回

の実験テーマの如く短時間に多数の医療行為を施さなければならぬ救急時の使用に当つては、低体温法の安全性を高める上に於いても都合がよく、利用価値が大であると思われた。

### 第3節 希釈方法および稀釈液の討検

血液希釈に関する論文は現在までに様々の形で多数報告されているが、大部分循環血液量についての考慮は払われていない。しかし低体温下の実験においては循環血液量の違いによつて著しい成績の差が出てくるといわれている<sup>15)</sup>。また血液希釈実験においては高度になればなるほど、電解質の極端なバランスの崩れや、循環血液量の大幅な増減など、思わぬ伏因が現われ考案を複雑なものにしたり、無意味なものとする危険がある。本節は、第5節以降に記述する血液希釈実験に先立つて、採用する希釈液と希釈方法について、循環血液量の変化が小さく電解質のアンバランス、特に低カリウム血漿、高カリウム血漿を来たさないよう検討を加えた。

#### 第1項 実験方法

##### 1) 対照および麻酔

体重約14~18kgの雑種成犬12頭を用いた。3頭ずつ4群に分けた。全て体重1kgあたり25~30mgのPentobarbitalにて導入後、かふ付気管カニューレを気管内に挿管し、人工呼吸(ACOMA, AR-300)を使用、Room Airにて1分間25~30回の割合で調節呼吸を行なつた。Tidal Volumeは胸腔内圧15~20mmHgを示すように調節して決めた。実験途中必要に応じてPentobarbitalを追加点滴した。麻酔後迅速に開腹し、摘脾の後に閉腹した。次いでpolyethylene catheter(内径3mm)、を一側大腿動脈より横隔膜の高さまで挿入し、脱血用とした。

他側大腿静脈から希釈液輸注用の polyethylene catheter (内径 2 mm) を右房に挿入した。更に腋窩静脈に polyethylene catheter (内径 2 mm) を入れ、麻酔剤、検査試薬等の注入路とした。実験成績に影響が出ると思われる“Dog Leg Syndrom”<sup>229)</sup>を考慮して、観察のための catheter 挿入は行わなかった。

2) 希釈液の選択

循環血液量を保ちながら血漿電解質のバランスも維持するという条件を満たすために、plasma expander と細胞外液補充剤の混合投与を計画した。plasma expander は現在最も新しい製剤の Hydroxy Ethyl Starch (HES) 溶液を、ECF replasor としては Lactated Ringer's Solution (LRS) を被験液とした。第 1 群には 6% HES 溶液 (ヘスパンダー、杏林製薬 K.K.) 単独を用い、第 2 群には LRS 単独を、第 3 群には 6% HES : LRS の等量混合液を、第 4 群には 6% HES : RLS が 3 : 1 の混合液を用い、次に記述する方法を採つて希釈した (Table 5)。(以後第 1 希釈～第 4 希釈液とする)。

Table 5 Constituent of Diluents

Diluents	Constituents
No. I	HES only
No. II	RLS only
No. III	1/2 HES + 1/2 LRS
No. IV	2/3 HES + 1/3 LRS

3) 希釈方法

大腿動脈に挿入した catheter より 2 ml/kg/min の速度で脱血し、同時に大腿静脈に挿入した catheter を通じて脱血量・脱血速度とほぼ等量・等速に各希釈液を輸注した。正確を期するために、以上の操作を 5 分毎にチェックし、脱血量と輸液量が一致するように微調整した。この 5 分毎の調整を 1 回とした希釈回数を各群 3 頭ずつそれぞれ 8 回繰り返した。

4) 循環血液量の測定

前述の希釈方法に従い 8 回 (1 回は 10ml/kg/5 min) の血液希釈を行なった結果、使用する希釈液によつて循環血液量がどのように変化するかを見るために、ICG (Indocyanin-green) を利用して、その色素希釈変動を比較した。検査はジアグノメーター ST-3 型 (セイワ技研 K.K.) を利用し、肝機能検査時の血中停滞率測定法に従つて計測した。測定は 4 回希釈時、希釈終了時、希釈後 1 時間、80 分、100 分の 5 回とした。ICG は 0.2

mg/kg BW<sub>i</sub> を腋窩静脈より注入し、採血は大腿静脈から正確に 3 分後に行なつた。

第 2 項 実験結果

得られた ICG 停滞率は (Table 6, Fig. 20, Fig. 21, Fig. 22, Fig. 23) 0 基線より上のマイナス部分が血漿量増加を、下のプラス部分が血漿量低下を表わしている。脾臓摘出を行なつたためか、犬の循環動態の測定としては非常にバラツキが少ない数値を得た。第 1 希釈液を使用した 3 頭はいずれも増加を示し、第 2 希釈液使

Table 6 Retention Rate of ICG

		%				
Diluent No. I	Dilution Unit	4 ×	8 ×	—	—	—
	time (min)	20'	40'	60'	80'	100'
	No. 1	-22	-44	-42	-37	-23
	2	-18	-36	-35	-31	-15
Diluent No. II	Dilution Unit	4 ×	8 ×	—	—	—
	time (min)	20'	40'	60'	80'	100'
	No. 4	+19	+36	+47	+51	+55
	5	+21	+40	+46	+55	+60
Diluent No. III	Dilution Unit	4 ×	8 ×	—	—	—
	time (min)	20'	40'	60'	80'	100'
	No. 7	-20	-22	-11	+22	+36
	8	-16	-19	-5	+29	+33
Diluent No. IV	Dilution Unit	4 ×	8 ×	—	—	—
	time (min)	20'	40'	60'	80'	100'
	No. 10	-17	-25	-20	-15	-2
	11	-25	-28	-18	-8	+3
Diluent No. V	Dilution Unit	4 ×	8 ×	—	—	—
	time (min)	20'	40'	60'	80'	100'
	No. 12	-22	-33	-29	-1	+5
	9	-18	-20	-7	+26	+34

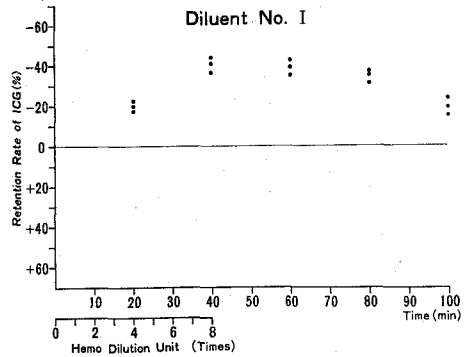


Fig. 20 Retention Rate of ICG, Diluent No. I

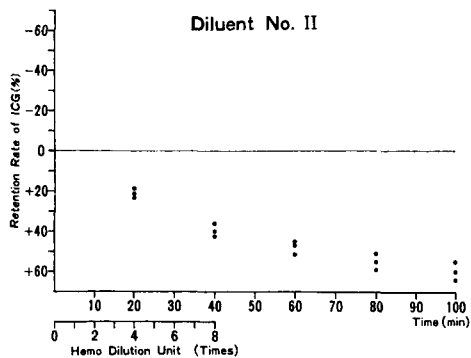


Fig. 21 Diluent No. II

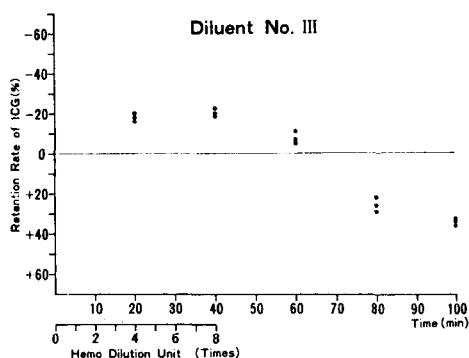


Fig. 22 Diluent No. III

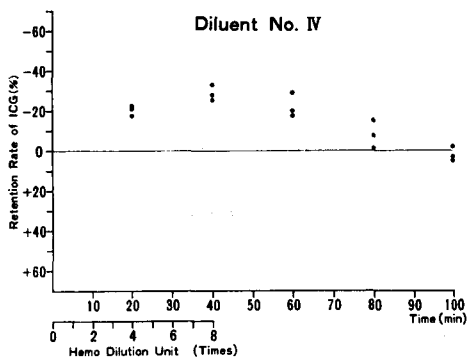


Fig. 23 Diluent No. IV

用群は低下を示した。第3希釈液および第4希釈液使用群では、当初血漿量増加を呈し、その後低下へと移行した。4群の中で最も変動が少なく当初の血漿量を維持している状態は第4希釈液使用群であった。

### 第3項 小括

希釈方法では脱血速度を2 ml/kg/min としたが、種々

試みた結果、これ以上速度を上げると手技的に困難となり、これ以上の遅い速度では時間がかかり過ぎることがわかった。第2節で求めた低体温装置による体温下降速度との関連からも、適速であると判断した。

また循環血液量の変動をジグノメーターを利用してICG 停滞率<sup>21)</sup>を求めることによつて観察したが、この方法によると、循環血液量の値を算出することはできないが、同一個体内での変動は把握することができる。しかし、正確にジグノメーターで観察しているのは血漿量部分についての変動だけであり、循環血液中の血球量を含めた部分としては計測していない。希釈における血液構成は、血球成分が低下し血漿成分が増加しているのので、血漿量だけに注目してみると、Hypervolemia として現われてくる。したがつて厳密に循環血液量を求めるには、低下した血球量に相当する量を減算しなければならない。本節の8回希釈による Hct の低下は約20%と見做した。

以上の結果から、第4節以降の血液希釈実験には HES (3): LRS (1)の混合液を使用すれば、目的とする Acute Normovolemic Anemia に比較的近い状態が得られることが解つた。また希釈速度は2 ml/kg/min が適当であると思われた。

## 第4節 高度血液希釈の検討

前節では大量補液による循環血液量の変動について、Normovolemia を維持するよう補液内容を規定した。本節では是による血液所見の変化を観察し、主として低カリウム血症、高カリウム血症等、極端な電解質のアンバランス出現に主眼を置き、希釈方法、希釈液について検討した。是により第2章で行う大量補液による血液希釈が、電解質のバランスと循環血液量を正常範囲に保ちながら進行し、生存率を左右する、組織にもたらす Ischemia 以外の要因ができるだけ加わることのないよう考慮した。

### 第1項 実験方法

#### 1) 材料および麻酔

体重13kg~18kgの雑種成犬10頭を対象とした。実験前に採血し栄養状態を調べ、Hct 25~45%、HGB 7.0g/dl 以上、総蛋白量 3.5g/dl 以上、A/G 比 0.5~1.5の条件を満たすものを用いた。麻酔導入は Pentobarbital 30~40mg/kg で行い、気管内挿管を施して人工呼吸器 (ACOMA Respirator AR-300) に接続した。胸腔内圧 15~20mmHg を保つように1回換気量を調節し (Tidal Volume 200~300ml)、1分間約30回の呼吸数とし Room

Air による IPPV を全例に施した。次いで Diazepam 1 mg/kg BW, Chlorpromazin 1 mg/kg, BW, Pentazocin 1 mg/kg BW を皮下注射した。他に輸液路や観察用 catheter の血栓防止に Heparin 2 mg/kg BW を使用した。筋弛緩剤は冷却・復温過程で Shivering が出現した時と、自発呼吸が現われて人工呼吸器との fighting が起つた時点で Alcuronium Chloride 0.2mg/kg BW を使用した。なお実験犬には各自の Autoregulation 機能を保全する意味で、本節以後の実験については摘脾を加えていない。

2) 操作および条件

実験犬を2群に分け、第1群を常温群、第2群は低体温群とし、各群5頭ずつ使用した。両者間において維持体温が異なること以外は、操作および条件を同一に取り扱った。血液希釈の開始は両群共麻酔施行時より60分前後、麻酔深度や導入によつて乱れた ECG, 血圧等の落ち付きを待つて行なつた。なお、第2群の冷却開始は血液希釈を始めると同時に進んだ。第1群の常温犬には、希釈に伴つて生ずる体温下降を防ぐために、実験犬の腹面背面の両側に加温ブランケットを使用し、希釈液を適温に暖め体温36.5～3.5°Cを維持するよう考慮した。第2群は第2節で記述した冷却加温装置を用いて表面冷却低体温法を施し、目的体温 31°Cにした。希釈方法および希釈液は第3節で求めた結果に従い、HES (3) : LRS (1)の混合液を使用し、5分毎の調整を1回とした希釈回数を全例に10回ずつ施した。

3) 測定および血液検査

脱血路および輸液路、その他観察のための catheter 挿入は、第2節および第3節と同じ方法を採用した (Fig.

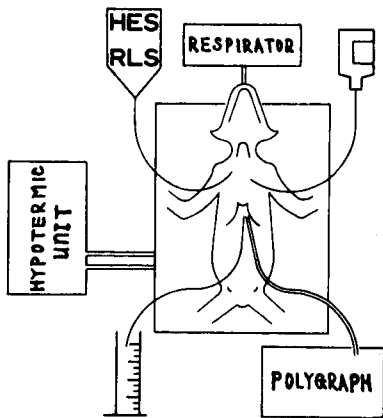


Fig. 24 Diagram of Experiment

Table 7 Methods of Serum Biochemical Analysis & Blood Examination

measurement	method
Total Protein	屈折計法
Electrophoresis	Cellulose-Acetate 膜法
Na <sup>+</sup>	炎光々度法
K <sup>+</sup>	炎光々度法
HCT	microwintropo, at 3000 rpm for 15min
HGB	Cyanmethemoglobin 法
RBC	Hemocytometer (Türk-Würger)

24). 血行動態の観察は MAP, CVP, ECG について行い、第2節の方法に従つて新開発のタイマーを接続したポリグラフ (140システム, 三栄測器) を用いて連続記録した。

採血は4回希釈時と8回希釈時、10回希釈時に行い、それぞれ血液検査 (Hct, HGB, RBC) および血清生化学検査 (総蛋白量, A/G 比, 蛋白分画, ナトリウム, カリウム) に供した (測定法・Table 7), 雄犬には直径1 mm のビニールチューブを尿道から膀胱内に留置して Urina Output を計測し、以後の実験における維持点滴の目安とした。

第2項 実験結果

希釈回数10回によつて変化した各実験犬の Hct, HGB, RBC の変化を第1群と第2群に分け Table 8, Table 9に示した。それぞれの経時的な推移を Fig. 25, Fig. 26, Fig. 27に示した。これらの血液検査値の希釈回数増加に伴う低下は一樣に下向きの減衰曲線を描いている。各数値は順次的に下降している上に、その勾配が安定しているため、希釈回数8回で Hct 10～20%, 10回で5～10%, と容易に得られる値を推定することができ

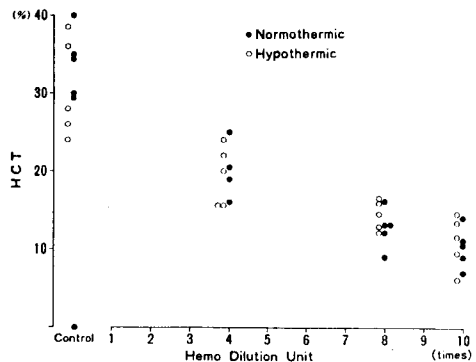
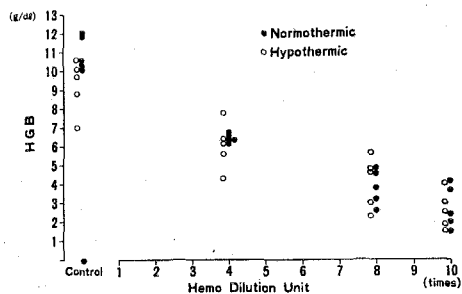


Fig. 25 Changes in Hct by Hemodilution

**Table 8** Blood Examination during Hemodilution under Normothermia

		control	4 ×	8 ×	10 ×
Hct %	No. 1	40	25	16	14
	2	35	19	13	10.5
	3	34	20.5	13	11
	4	30	16	9	7
	5	29	17	12	9
	mean	33.6	19.5	12.6	10.3
	S. D.	4.39	3.54	2.51	2.59
HGB g/dl	No. 1	11.9	6.5	3.8	2.4
	2	12.0	6.3	4.9	4.1
	3	10.4	6.2	4.6	3.7
	4	10.6	6.4	2.6	1.5
	5	10.2	6.3	3.2	2.0
	mean	11.02	6.34	3.82	2.74
	S. D.	0.89	0.11	0.95	1.11
RBC × 10 <sup>4</sup>	No. 1	547	326	184	125
	2	535	288	239	204
	3	450	283	溶血	178
	4	458	溶血	173	109
	5	438	217	溶血	107
	mean	485.6	278.5	198.7	144.6
	S. D.	51.2	45.3	35.4	43.9

**Fig. 26** Changes in HGB by H.D.

た。血清総蛋白量 (Fig. 28, Table 10, 11) の変化は血液一般検査各項目の変化と近似していて、希釈回数の増加に伴い同じように減衰曲線を描きながら下降しているが、その勾配は緩やかである。希釈回数10回施行時では、最低値が1.48g/dl と極端な低蛋白血症を示している。しかし A/G 比 (Fig. 29) を見れば、余り大きな変動はなく、蛋白分画はほぼ一定していた。

**Table 9** Blood Examination during Hemodilution under Hypothermia

		control	4 ×	8 ×	10 ×
Hct %	No. 6	38.5	24	16.5	14.5
	7	36	22	16	13.5
	8	28	20	14.5	11.5
	9	24	15.5	12	6
	10	26	15.5	12.5	9.5
	mean	30.5	19.4	14.3	11.0
	S. D.	6.38	3.83	2.02	3.39
HGB g/dl	No. 6	10.1	6.4	4.8	2.5
	7	10.6	6.2	4.7	4.0
	8	9.7	5.6	3.0	1.9
	9	7.0	4.3	2.4	1.5
	10	8.8	7.8	5.6	3.0
	mean	9.24	6.06	4.10	2.58
	S. D.	1.41	1.27	1.34	0.98
RBC × 10 <sup>4</sup>	No. 6	541	318	212	148
	7	448	292	223	191
	8	384	225	151	118
	9	344	284	155	97
	10	438	342	239	190
	mean	431	292.2	196	148.8
	S. D.	74.5	43.9	40.44	42.15

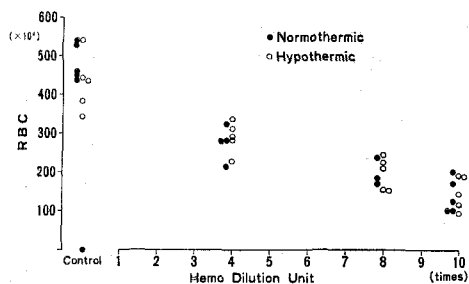
**Fig. 27** Changes in RBC by H.D.

Fig. 32に各希釈回数時における電気泳動蛋白分画パターンの代表的な1例を示す。血清電解質 (Fig. 30, Fig. 31) は  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  について調べたが、これらも余り大きな変動を示さなかつた。Hct 6% という高度の血液希釈状態においても  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  のバランスはよく保たれていた。Dilutional Hyponatremia は現れていない。第1群と第2群の間でそれぞれの項目を推計学的に比較する



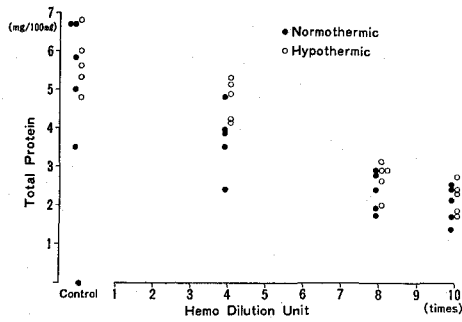


Fig. 28 Changes in Total Proteins by H.D.

Table 10 Serum Biochemical Analysis during Hemodilution under Normothermia

		control	4 ×	8 ×	10 ×
TP g/dl	No. 1	5.0	3.8	2.9	2.5
	2	3.5	2.4	1.7	1.4
	3	6.7	3.9	1.9	1.7
	4	6.7	3.5	2.8	2.4
	5	5.8	4.8	2.4	2.1
	mean	5.54	3.68	2.34	2.02
	S. D.	1.34	0.87	0.53	0.47
A/G	No. 1	0.70	0.80	0.89	0.94
	2	1.00	1.40	1.60	1.70
	3	0.75	0.87	0.95	1.10
	4	0.61	0.61	0.64	0.59
	5	0.65	0.72	0.88	0.91
	mean	0.742	0.880	0.992	1.048
	S. D.	0.154	0.307	0.361	0.409
Na <sup>+</sup> mEq/l	No. 1	139	144	147	149
	2	152	148	149	144
	3	147	143	140	139
	4	150	147	143	135
	5	148	143	140	137
	mean	147.2	145	143.8	140.8
	S. D.	4.97	2.35	4.09	5.67
K <sup>+</sup> mEq/l	No. 1	4.1	4.6	5.1	5.4
	2	3.4	3.1	2.1	2.8
	3	3.5	3.2	3.1	2.8
	4	4.2	4.1	3.8	3.3
	5	3.6	3.5	3.3	3.0
	mean	3.76	3.70	3.48	3.46
	S. D.	0.36	0.64	1.10	1.10

Table 11 Serum Biochemical Analysis during Hemodilution under Hypothermia

		control	4 ×	8 ×	10 ×
TP g/dl	No. 6	6.0	5.3	2.9	2.4
	7	6.8	4.9	3.1	2.7
	8	4.8	5.1	2.0	1.7
	9	5.3	4.2	2.9	2.3
	10	5.6	4.1	2.6	1.9
	mean	5.7	4.72	2.7	2.2
	S. D.	0.75	0.54	0.43	0.40
A/G	No. 6	0.61	0.63	0.61	0.64
	7	0.64	0.76	0.83	0.89
	8	0.69	0.81	0.95	1.20
	9	0.79	0.85	0.94	1.00
	10	0.61	0.66	0.69	0.79
	mean	0.668	0.742	0.804	0.904
	S. D.	0.076	0.095	0.151	0.212
Na <sup>+</sup> mEq/l	No. 6	147	144	146	145
	7	130	131	125	123
	8	145	138	135	138
	9	142	136	133	134
	10	128	131	133	131
	mean	138.4	136.0	134.4	134.2
	S. D.	8.79	5.43	7.54	8.17
K <sup>+</sup> mEq/l	No. 6	4.1	4.3	3.9	4.0
	7	3.1	3.5	3.7	4.1
	8	2.9	3.0	2.8	2.7
	9	2.4	2.8	2.6	2.4
	10	3.2	3.1	3.5	2.9
	mean	3.14	3.34	3.30	3.22
	S. D.	0.619	0.594	0.570	0.779

と、有意の差 (p<0.05) が認められたものは、HBG と Na<sup>+</sup> の 4 ×, 8 × だけで、他は全て認められず、全体として常温群と低体温群の間には差が無かった。

ポリグラフによつて観察した食道温、動脈圧、脈拍、中心静脈圧を記録紙から読み取つた (Table 12, 13)。常温犬、低体温 共各 Parameter の動きは、血液希釈によつて個体差が極めて小さくなつてのが特徴的である。実験犬数が10頭と少ないので、軽率に判断はできないが、参考までに各項目ごとに統計処理を試み、S.D. を計算したところ、エラー範囲は極めて小さい (Fig.

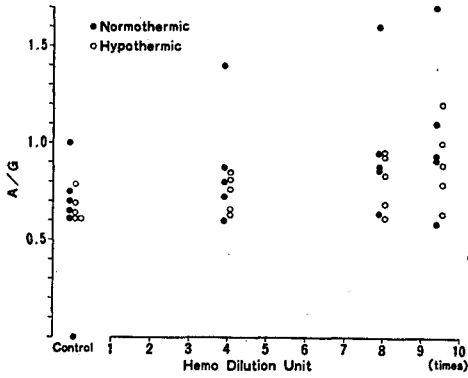


Fig. 29 Changes in A/G Ratio by H.D.

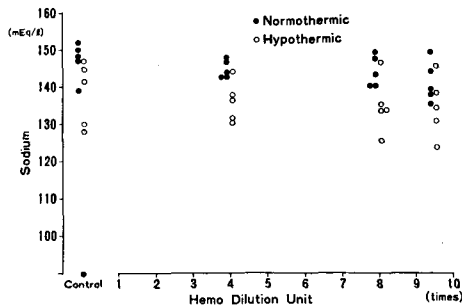


Fig. 30 Changes in Sodium by H.D.

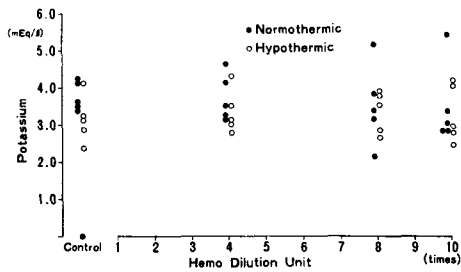


Fig. 31 Changes in Potassium

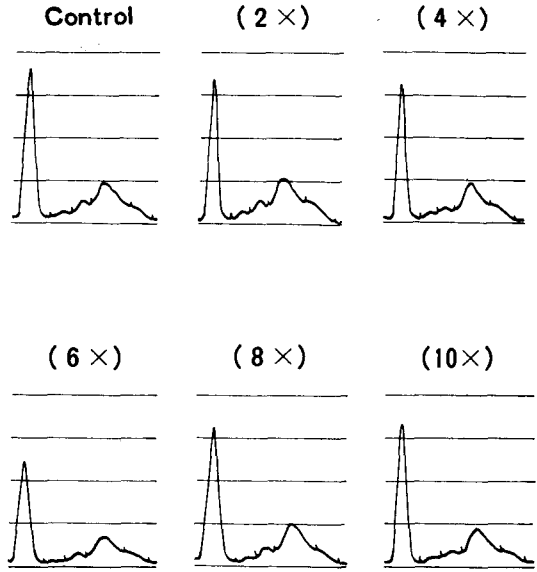


Fig. 32 The Pattern of Cellulose Acetate Electrophoresis during H.D.

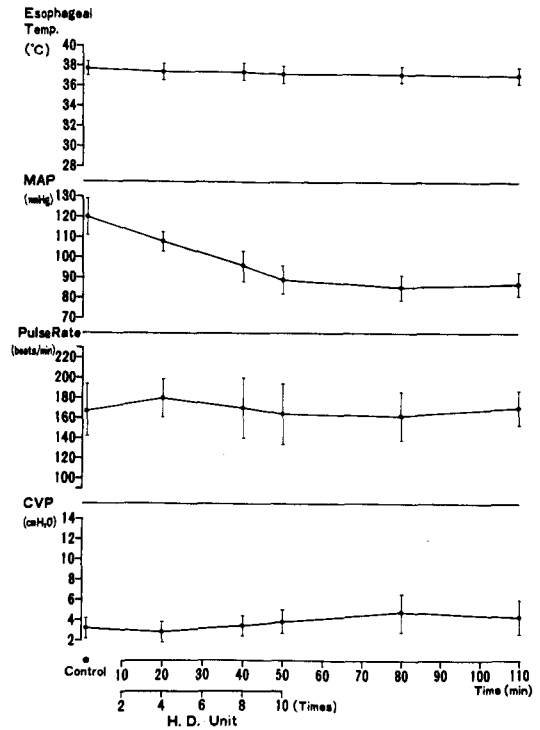


Fig. 33 Relationship between Circulatory Dynamics & Hemodilution under Normothermia

33, Fig. 34). 個体数が小さくて統計学的な信頼度を得るまでには至っていないが、第2節で示した Parameter の動きと対照的で興味ある結果を得た。平均動脈圧は血液希釈の進行と共に下降し、10回終了時には常温犬で90 mmHg前後、低体温犬では75mmHg前後を呈する。中心静脈圧は両群共余り大きな変化を示していない。Landisら<sup>22)</sup>の Vis a fronte, Vis a latere 共良好に保たれていると考えられる。第2群の低体温法による体温下降は希釈が加わると一段と早く、冷却開始より30分で既に32°C

**Table 12** Relationship between Circulatory Parameter(MAP CVP P. U.F. Temp.) & Hemodilution under Normothermia

		control	4 ×	8 ×	10 ×	30min	60min
Temp. °C n = 5	No. 1	38.0	38.0	38.0	38.2	38.0	37.8
	2	37.2	37.2	37.0	36.8	36.8	36.9
	3	38.1	38.0	37.8	37.8	37.9	38.0
	4	36.8	36.2	36.0	36.0	36.0	36.0
	5	37.5	37.5	37.2	37.0	36.9	37.0
	mean	37.52	37.38	37.20	37.16	37.12	37.14
	S. D.	0.545	0.743	0.787	0.865	0.835	0.799
MAP mmHg n = 5	No. 1	125	105	95	90	88	90
	2	130	115	85	80	78	85
	3	110	105	97	95	92	95
	4	125	110	105	97	90	82
	5	110	105	97	85	80	80
	mean	120	108	95.8	89.4	85.6	86.9
	S. D.	9.354	4.472	7.155	7.021	6.629	6.107
CVP cmH <sub>2</sub> O n = 5	No. 1	4.1	3.2	5.0	5.9	7.2	6.1
	2	2.4	2.8	3.1	2.9	2.8	2.6
	3	2.2	2.0	2.6	2.8	2.2	2.0
	4	4.5	4.5	4.0	4.8	5.0	5.7
	5	2.8	2.0	2.6	3.2	4.8	5.0
	mean	3.20	2.90	3.46	3.92	4.40	4.28
	S. D.	1.037	1.034	1.033	1.370	1.985	1.862
Heart Rate beats/min n = 5	No. 1	140	194	213	190	192	194
	2	156	201	147	126	132	147
	3	210	152	141	148	157	164
	4	176	187	185	201	181	166
	5	147	170	168	159	148	157
	mean	165.8	180.8	170.8	164.8	162	165.6
	S. D.	28.16	19.79	29.35	30.69	24.40	17.53
Urine Flow ml/min	No. 1	0.3	0.5	1.7	1.9	0.6	0.2
	2				1.8	2.0	
	3	0.8	1.4		2.3	1.7	
	4						
	5	0.7	0.9		1.7		

前後を得ている。

### 第3項 小括

高度の Acute Normovolemic Anemia のモデル犬を作成し、循環動態の観察と実験的検討を加えた結果以下のことが解つた。

1) HES (3) : LRS (1) の希釈液を使用して10回希釈、すなわち 2 ml/kg/min の希釈速度を50分続けた場合に得られる高度の血液希釈状態でも電解質のバランスの崩れは見られない。また推計学的に第1群、第2群間の差は認められない。

**Table 13** Relationship between Circulatory Parameter (MAP CVP P. U.F. Temp.) & Hemodilution under Hypothermia

		control	4 ×	8 ×	10 ×	30min	60min
Temp. °C n = 5	No. 1	37.8	32.1	30.0	29.5	29.8	29.9
	2	37.5	34.5	31.5	31.0	30.8	30.7
	3	37.5	35.1	33.5	32.8	32.4	32.0
	4	37.0	32.6	30.7	29.8	29.6	30.2
	5	37.0	34.0	32.4	30.5	29.5	30.7
	mean	37.40	33.66	31.62	30.72	30.42	30.70
	S. D.	0.308	1.270	1.381	1.303	1.221	0.803
MAP mmHg n = 5	No. 1	115	85	73	70	70	73
	2	100	92	80	75	73	73
	3	98	80	77	75	77	75
	4	95	100	80	75	70	70
	5	100	83	80	75	83	95
	mean	101.6	88	78	74	74.6	77.2
	S. D.	7.765	8.031	3.082	2.236	5.505	10.109
CVP cmH <sub>2</sub> O n = 5	No. 1	5.2	5.8	6.1	5.7	6.0	4.3
	2	3.6	2.9	3.2	3.7	4.1	4.1
	3	6.2	7.5	6.7	7.6	7.5	7.0
	4	5.5	11.2	7.8	7.8	8.3	7.6
	5	4.2	3.6	2.9	5.8	6.5	6.2
	mean	4.94	6.2	5.34	6.12	6.48	5.84
	S. D.	1.038	3.34	2.18	1.67	1.60	1.58
Heart Rate beats/min n = 5	No. 1	228	180	109	114	112	107
	2	224	154	146	136	139	144
	3	198	150	121	117	129	137
	4	193	95	90	100	112	102
	5	210	141	105	100	144	160
	mean	210.6	144	114.2	113.4	127.2	130
	S. D.	15.42	30.99	20.95	14.86	14.89	24.79
Urine Flow ml/min	No. 1	1.3	1.6	2.7	2.8	2.5	1.5
	2	0.7	1.0	1.1		2.1	1.8
	3	1.3		1.1		0.6	0.3
	4						
	5	1.1	0.8			2.3	1.2

2) 血液希釈の進行と共に、血液一般検査値 (Hct, RBC, HGB) および血清蛋白量は下向きの減衰曲線を描いて順数的な下降を示す。その勾配が比較的安定しているので、例えば得たい Hct と必要な希釈量などの相関関係も容易に算出することができる。これらの第1群と

第2群における差は見られない。

3) 表面冷却低体温法に血液希釈が加われば、体温下降の速度が促進され、約30分で32°C前後の体温が得られる。

4) 第1群、第2群共、希釈による中心静脈圧の変化

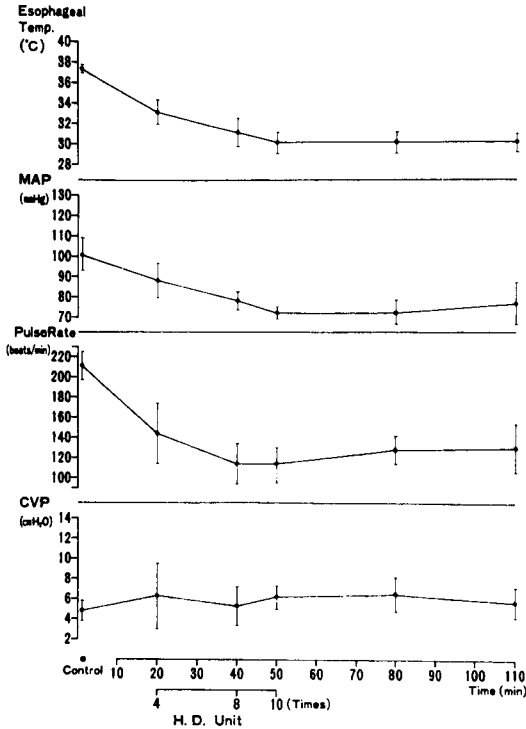


Fig. 34 Relationship between Circulatory Dynamics & Hemodilution under Hypothermia

は余りない。

### 第5節 血液希釈の限界域における生存

前節までに希釈方法と希釈液について多方面から検討して来た。本節では、血液希釈の限界域を把握するために、高度の希釈状態に置かれた犬が、どのくらいの時間に耐えることができるか、希釈の程度によつて生存時間にどのような違いが現われるかを、常温犬と低体温犬を比較しながら検討した。

#### 第1項 実験方法

##### 1) 材料および麻酔

実験前に5日～7日間ケージにて飼育し、血液一般検査を行い、Hct 30%, HGB 8.0g/dl, RBC  $450 \times 10^6$ , 以上を有する全身状態が比較的良好な体重13～17kgの雑種成犬24頭を使用した。麻酔導入をPentobarbital 30～40mg/dlで行い、気管内挿管を施した後、Chlorepromazocin 1mg/kg BW, Diazepam 0.5mg/dl BW, Pentazocin 1mg/kg BWを筋肉内注射した。死亡を確認する時点まで人工呼吸器 (ACOMA Reipirator AR-300) を使用し、室内空気によるIPPVを行なった。1

分間約25回の呼吸数とし、1回換気量は肺胞内圧が15～20mmHgを保つように調節した。必要に応じ筋弛緩剤として Alcuronium Chloride 0.2mg/kg BW を使用した。Pentobarbital の追加使用は必要としなかつた。catheter の血栓防止のために 0.2mg/kg BW の Heparin を使用した。

##### 2) 操作

実験犬を12頭ずつ2群に分け、第1群を常温群、第2群を低体温群とした。希釈液、希釈操作については第3節で検討した通りである。また第4節でもとめた Urina Output から判断し、5%ブドウ糖溶液を維持輸液として 3.0ml/min の速度で腋窩静脈から投与した。第4節では10回希釈犬について検討したが、希釈終了時の循環動態の観察から、全身状態は可成良好に保たれていることが解つた。本節では更に高度な生存限界域における希釈状態を得るために希釈回数を10回～14回とした。第1群は37°Cの加温ブランケットを、第2群は31°Cの冷却ブランケットを希釈操作終了後も続けて使用し、死に至るまで当初の体温を維持した。

##### 3) 測定

観察および記録は生死の判別を付けるための ECG と動脈圧だけとし、それぞれ第2節に示した方法に従つた。生存時間は希釈終了時から死亡の確認をした時点まで計測した。死亡の判定は動脈圧が下降し、MAP 20 mmHg以下で脈圧が無くなり、心電図上著しい徐脈が現われるか、心室性の速波だけとなつた時に心圧迫を試みて、それに反応しなくなつた時点で下した。これ以後も ECG 上では Ventricular fibrillation や Slow heart contraction 等、有効な拍出量が得られない心筋収縮波が数時間続いているのが常であつたが、計測には入っていない。最長観察時間は12時間とした。また生存実験であることを考慮して、実験器具の消毒滅菌を厳重にし、希釈終了後、AB-PC (ソルシリン、武田薬品 K.K.) 1g を全例に使用した。

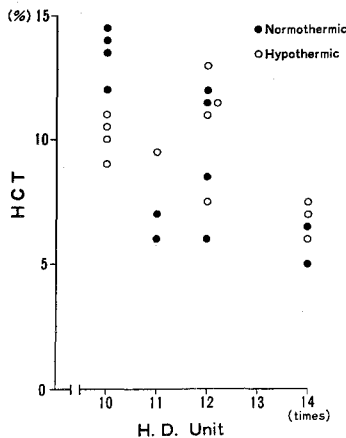
(なお、この実験は、7月に室温約30°Cの実験室で行なつた。)

#### 第2項 実験結果

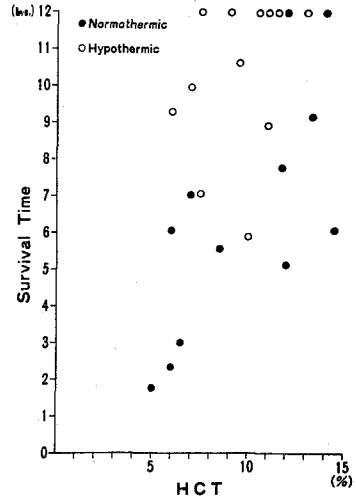
実験犬には Table 14, Fig. 35の如く術前採血による Hct から見当を付けて、万遍無く希釈状態が得られるよう4種類の希釈を行なつた。得られた Hct は5～9%, 10～15%の2つの範囲で分けると、第1群第2群共6頭ずつに分かれ、比較しやすい形となつた。第1群の最短生存時間は (Fig. 36) 1時間47分、第2群の最短

**Table 14** Relationship between Hct & Survival Time after Hemodilution

		10× Hct (%)	11× Hct (%)	12× Hct (%)	14× Hct (%)	Survival Time
Group I (Under Normothermia)	No. 1	14.5				6° 08'
	2	14.0				over 12°
	3	13.5				9° 14'
	4	12.0				over 12°
	5		7.0			7° 05'
	6		6.0			2° 22'
	7			12.0		5° 11'
	8			11.5		7° 34'
	9			8.5		5° 29'
	10			6.0		6° 06'
	11				6.5	3° 05'
	12				5.0	1° 47'
Group II (Under Hypothermia)	No. 13	11.0				8° 54'
	14	10.5				over 12°
	15	10.0				5° 51'
	16	9.0				over 12°
	17		9.5			10° 32'
	18			13.0		over 12°
	19			11.5		over 12°
	20			11.0		over 12°
	21			7.5		over 12°
	22				7.5	7° 03'
	23				7.0	9° 58'
	24				6.0	9° 13'



**Fig. 35** Relationship between Hct & Hemodilution



**Fig. 36** Relationship between Hct & Survival Time

12Hours Survivals  
 Normo. T. 2 Dogs/12  
 Hypo. T. 6 Dogs/12

生存時間は5時間51分であつた。12時間生存に達した第1群のHctは10%以上が2頭、第2群ではHct 10%以下では2頭、10%以上は4頭であつた。第1群12頭の生存時間の合計は78時間01分で、平均生存時間は約6時間30分であつた。第2群はそれぞれ123時間26分および10時間17分を示し、低体温群が遙かに良い成績を収めた。

**第3項 小括**

雑種成犬にHct 5~14.5%の血液希釈状態を起し、常温下と低体温下について観察した結果、次のことが解つた。

- 1) 高度の希釈状態においては、生体を低体温下に置いた方が遙かに生存時間が長い。
- 2) Hct 10%以下の希釈状態を常温下で維持した場合、5~6時間で大部分が死亡する。
- 3) Hct 10%以下の希釈状態にあつても、食道温31°C前後の表面冷却低体温下で維持した場合、12時間以上生存する例が現れる。
- 4) 早急に対策を講じなければ間もなく死に至るといふ限界域のHctは、常温群では10%前後、低体温群では5%前後と思われた。

**第2章 本実験**

**序節**

著者は前章の基礎実験で血液希釈の経過とその

維持状態について解析を加えた。是らから血液希釈の限界域、すなわち早急に何らかの対策を講じなければ死亡するという状態は、常温犬で Hct 10%, 31°C前後の低体温犬では5%付近であるとの結果を得た。しかし、この値が実際に Shock 状態にある生体を回復させ、再び長期生存に導き得る値であるかどうかを確かめていない。本章ではより臨床に即した観点からこの問題を取りあげ、輸血によつて回復し、生存させ得る血液希釈の限界域はどの程度であるか。またその際、低体温法は Hct 低下の限界域を伸ばす有効な手段となり得るかどうか、雑種成犬を用いて常温群との生存率を比較し実験的に検討を加えた。

### 第1節 血液希釈後の輸血に関する検討

高度の血液希釈状態にある犬に、輸血を行うことによつて再び長期生存に導くことができるかどうか、またその場合の自力で血液濃縮を起し回復し得る Hct 低下の限界域を常温群、低体温群について求めた。

#### 第1項 実験方法

##### 1) 材料および麻酔

体重11~18kgの雑種成犬10頭を用いた。術前検血は行なっていないが、5~7日間の飼育観察において全身状態の比較的良好なものを選んだ。麻酔導入は Pentobarbital 25mg/kg BW で行い、次いで Diazepam 0.5mg/kg BW を筋肉内注射し、Doroperidol 0.25mg/kg BW の静注追加を行なつた。筋弛緩剤は適時 Pancuronium 0.05 mg/kg BW 前後を使用した。カフ付気管カニューレを挿管し、人工呼吸器 (ACOMA, AR-300) に接続、Tidal Volume を 200~300ml とし、実験中を通して IPPV を施した。physiologic parameter の観察は生死の判定をつける目的で、ECG 動脈圧、CVP について行なつた。catheter の挿入および低体温装置は第1章 2節に従つた。

##### 2) 操作

希釈液および希釈方法は第1章第3節に従い常温群5頭(第1群)、低体温群5頭(第2群)を対象とし、それぞれ10回ずつ血液希釈を行つた。また第2群は是に平行して冷却を開始した。血液希釈中の脱血々液は溶血を防ぐために滅菌プラスチックボトル数本に採取した。希釈操作終了後直ちに脱血路から再輸注した。ボトル内の

脱血々液は概ね3層に分れていたが、packed red cells に近い形で下2層を輸注した。この輸血操作は今まで求めた Urina Output の値を考慮して、Hypervolemia および心不全が出現しないよう約1時間をかけ緩徐に行なつた。その後の維持輸液は行なっていない。輸血操作終了後、第1章第2節に準じて第1群は加温ブランケットを用いてそのまま維持し、第2群は4.5~5時間かけて徐々に復温に導いた。この間、尿排泄量の増加を期して Flosemide を各犬10mg ずつ静脈内投与し、手術創よりの細菌感染を防ぐ目的で AB-PC (ソルシリン 武田薬品 K.K.) 1,000mg を全例に用いた。また生存実験であることを考慮して実験器具の滅菌と術創部の消毒を厳重に行なつた。

(なお、この実験は8月、室温30°C前後の実験室で行なつた。)

#### 第2項 実験結果

第1群第2群共全て順調に回復し生存した。第1群2頭、第2群3頭を1週間観察し、残りは3日間観察して他実験に供した。実験施行犬は全て翌日から食餌摂取を始め、全身状態に大きな変化は認められなかつた。3日観察犬のうち、各群1頭ずつ観察後 Pentobarbital にて薬殺し、解剖した (Table 15)。第2群のうち実験操作中の記録が完全な3頭について、体温、動脈圧 (Mean)、脈拍、中心静脈圧の変化を Fig. 37に示した。麻酔剤の濃度が希釈によつて低下したためだと思われるが、平均動脈圧の希釈後の値は希釈前値より高い。CVP は輸血操作中も余り変化せず、心不全や極端な Hypervolemia は出現していないと思われた。ECG の観察では、全例に輸血操作時と復温過程中に、Arythmia, Ventricular extrasystole が見られたが、いずれも短時間で消失した。

#### 第3項 小括

雑種成犬においては Hct 10~15%前後 (10回希釈) まで血液希釈を行なつても、直ちに脱血した血液を再輸注すれば何らの異常を残すことなく回復させることができる。またこの程度の希釈状態では常温群と低体温群との間で生存率に差はなく、輸血によつて回復させ得る血液希釈の限界域が両群の間で異つてくるのは、更に高度な所にあるものと思われた。

### 第2節 輸血によつて回復し得る血液希釈の限界

前節において輸血操作を加えることにより希釈

Table 15 Observation of Dogs after Retransfusion

	生死	水分食餌摂取	観				察			解剖(肉眠観察)
			運動		Stepping gait等の脳障害	痛覚刺激第1日目反	応答第2日目	吐物便		
			第1日目	第2日目						
第1群	No. 1	生存	第1日目	ふらつき+ 不活発	ふらつき± 不活発	無	±	緩慢	下痢	No. 5 胃腸管壁浮腫(-) 胃腸管粘膜正常 腹水(-) 胸水(-) 肺浮腫(-) 無気肺(+) 眼球突出(-) 肝変化無 脾変化無 腎変化無
	2	生存	第1日目		ふらつき- 活発	無	+	敏速	嘔吐軟便	
	3	生存	第1日目	ふらつき+ 不活発	ふらつき- 活発	無	+	敏速	普通便	
	4	生存	第1日目		ふらつき- 不活発	無	+	緩慢	下痢	
	5	生存	第1日目	ふらつき- 活発	ふらつき- 活発	無	±	敏速	軟便	
第2群	No. 6	生存	第1日目	ふらつき+ 不活発	ふらつき+ 不活発	無	±	緩慢	軟便	No. 10 無気肺(+) 他, 上に同じ
	7	生存	第1日目		ふらつき- 不活発	無	±	緩慢		
	8	生存	第1日目		ふらつき- 不活発	無	±	緩慢	軟便	
	9	生存	第1日目		ふらつき+ 不活発	無	-	緩慢	軟便	
	10	生存	第1日目	ふらつき± 不活発	ふらつき± 活発	無	+	敏速	軟便	

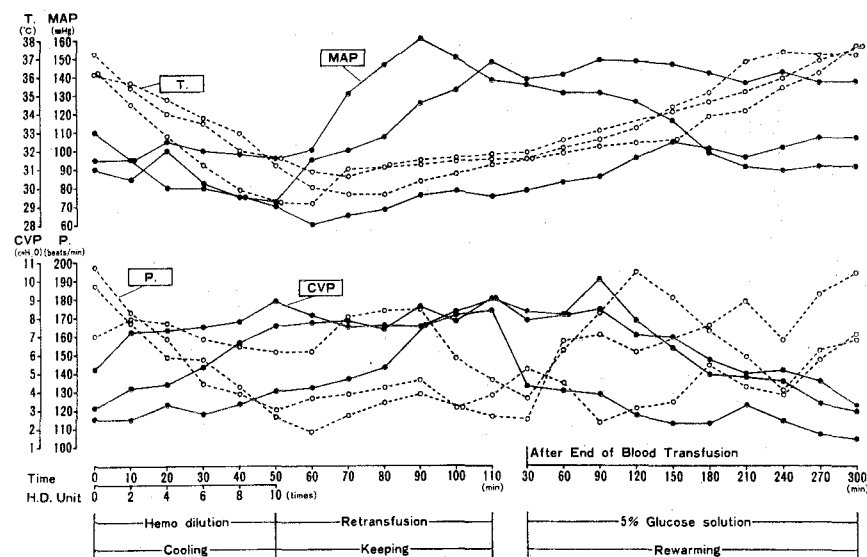


Fig. 37 Three Representative Hemodynamical courses during Hypothermic Hemodilution

犬の血液を逆に徐々に濃縮して行き、長期生存可能ならしめるという実験を行なった。この生存に尊くまでの一連の過程において、最初の血液希釈をどの範囲に留めるのが安全かを見るために、本

節では Hct の低下を更に進め、その希釈状態を1時間維持して、Anoxic toleranceを一層高めた状態で生死を観察した。またその限界域を伸ばし得る手段として、低体温法は有効であるかどうか



を併せて検討した。

### 第1項 実験方法

#### 1) 材料および麻醉

体重10~17.5kgの比較的全身状態の良い雑種成犬24頭を用いた。麻醉導入および維持は本実験第1節に従った。IPPVも同様に実験終了まで施し、catheter挿入、parameterの観察も同様に行なつた。

#### 2) 操作

実験犬は常温犬を第1群、低体温犬を第2群とし、それぞれ12頭ずつに分けた。希釈液、希釈法は第1章第3節に従い、10回~14回と前節同様に希釈率を変えた。著者が基礎実験から始めて来た一連の経験から、希釈装作の途中、脱血血液の色調や粘稠度の観察によつてHctの大凡の見当が着くようになって来たので、実験の最中に

Hct 5%~15%に散らばるよう適当な回数を決めた。第1群に使用する低体温装置および輸血操作は前節に従つた。Flosemide 10mg, AB-PC 1,000mgも同様に全例に使用した。

#### 3) 観察

ポリグラフによる観察は死亡または完全に回復した時までとし、以後catheterを抜去し、創を閉鎖して犬舎に移動させた。回復し得た実験犬のうち、犬舎にて呼吸抑制が見られたり、体動の現われない例にはDimorpholamin Therpholamin (Theraptique, Eisai K.K.) 20mgを筋肉内投与した。生存犬は全て8日間の観察を行なつた後、他実験に供したが、他に第2群の最低Hctより生存し得た最も厳しい条件を負加したと思われる2頭について30日間観察した。

**Table 16** Relationship between Hct & Survival Time after Hemodilution

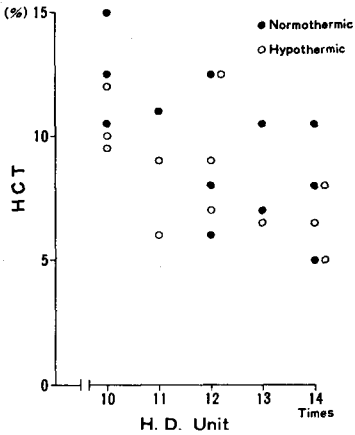
		10× Hct (%)	11× Hct (%)	12× Hct (%)	13× Hct (%)	14× Hct (%)	Survival Time
Group I (Under Normothermia)	No. 1	15.0					Survivor
	2	12.5					11° 52'
	3	10.5					21° 13'
	4		11.0				9° 05'
	5			12.5			Survivor
	6			8.0			19° 48'
	7			6.0			2° 07'
	8				10.5		6° 11'
	9				7.0		10° 25'
	10					10.5	4° 54'
	11					8.0	5° 57'
	12					5.0	1° 03'
Group II (Under Hypothermia)	No. 13	10.0					Survivor
	14	12.0					Survivor
	15	9.5					Survivor
	16		9.0				Survivor
	17		6.0				13° 32'
	18			12.5			9° 58'
	19			9.0			Survivor
	20			7.0			19° 51'
	21				6.5		Survivor
	22					8.0	Survivor
	23					5.0	6° 20'
	24					6.5	Survivor

(なお、実験は8月～9月に行なつた。)

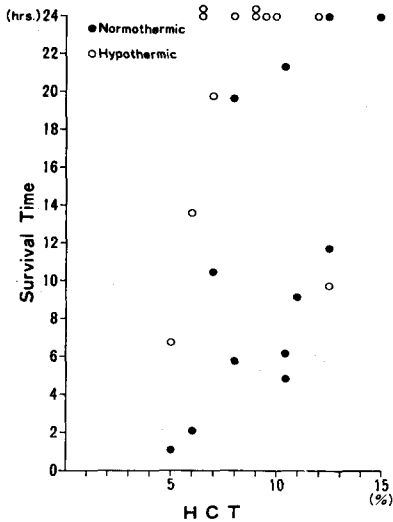
**第2項 実験結果**

希釈回数と得られた Hct およびそれぞれの生存時間を Table 16, Fig. 38に示し, Hct と生存時間の関係を Fig. 39に示した。

得られた Hct は10～15%の範囲で第1群7頭, 第2群3頭, Hct 5～9.5%ではそれぞれ5頭および9頭であつた。長期生存に導けた最低 Hct を見ると, 第1群は12.5%, 第2群は6.5%と大きな開きが見られた。最



**Fig. 38** Relationship between Hct & Hemodilution



**Fig. 39** Relationship between Hct & Survival Time

Permanent Survivors  
 Normo T. 2 Dogs/12  
 Hypo. T. 8 Dogs/12

**Table 17** Survival Rate of Dogs with Blood Transfusion after Hemodilution

	Group I	Group II	Group I + II
5 ≤ Hct < 10 %	0	66.7	42.9
10 ≤ Hct < 15 %	28.6	66.7	40
5 ≤ Hct < 15 %	16.7	66.7	41.7

短生存時間については, 第1群はNo. 12犬 (Hct 5%) で1時間3分, 第2群はNo. 23犬 (Hct 5%) で6時間20分であつた。長期生存例の合計は第1群が2頭, 第2群は8頭と低体温群が4倍の頭数を得ている (Table 17)。なお生存犬を8日間又は30日間観察した結果, いずれも順調に回復し, 30日観察犬のうち1頭が軽度の皮膚炎を起した以外には何らの異常も認められなかつた。

**第3項 小括**

Hct 5～15%の希釈犬を作成し, 輸血操作を加えて回復させたところ, 生存に導き得る血液希釈の限界域は, 常温犬で15%以上, 31°C前後の低体温犬は10%付近であつた。また, 低体温犬では5%前後で生存に導き得る例があるが, 常温犬では10%前後でも困難であつた。

**III. 総括および考案**

著者は, これまで大量出血に対する大量補液と表面冷却軽度低体温法の効果について論じて来た。ここで低体温法および血液希釈に関する研究史を加えながら本論文を総括し, 考按する。

1) 低体温の臨床的応用は炎症や打撲に対する局所応用に始まり, その明らかな歴史は西歴前400年頃, ヒポクラテスにまで溯ることができると言われている。1798年 James Curie と Arnott<sup>23)</sup> らによる低温の全身応用された例が報告されているが, 単に Hyperthermia の状態を Normothermia へと下降させたもので, まだ真の低体温法といえるものではなかつた。他に古くは1866年 Montegazza による冷凍精子の研究や, 1940年 Weitzner<sup>24)</sup> が行なつた dry ice を用いる子宮腔部糜爛治療等の低温医学応用を見ることができ, 麻醉法の一環としてのいわゆる低体温・Hypothermia の研究が発展し, 世界的に採り上げられたのは心臓外科方面に迎えられてからであろう。

この分野で最初に可能性を示したものは1947年 Mc-Qviston<sup>25)</sup> で, 次いで Bigelow<sup>26)</sup> が直視下心内

手術に応用したのを始めとし、Lewis<sup>27)</sup>、Swan<sup>28)</sup>、Bailey<sup>29)</sup>らにより次々と臨床成功例が報告されている。一方、心臓外科方面には別な見地から1937年 Gibbon<sup>30)</sup>、Dennis<sup>31)</sup>らによつて、人工心肺を用いた一時的な血流遮断を行う方法が研究されていたが、この回路中に熱交換器を挿入することによつて循環血液を急速に直接冷却して、高度～超低体温を得ようとの仕事が De Lorme<sup>32)</sup>、Juvenelle<sup>33)</sup>らによつて開始された。この方法で Gollan<sup>34)</sup>は犬を1.5°Cまで冷却した後、再び生き返らせることに成功している。この血流冷却法の研究が進むにつれ、低体温法は急速な発達を遂げ普及して来た。体外循環と低体温法を持つそれぞれのメリットを利用しようとする、両者の併用策は1959年 Skaly<sup>35)</sup>、Musicant<sup>36)</sup>、Urschell<sup>37)</sup>らによつてその好成績が相次いで発表された。また本邦においてもそれより一歩先んじて、1957年、織畑<sup>38)</sup>らが採用し、優秀な成績を収めているのが特筆される。

心臓外科以外の他科領域においても低体温法応用は、古く1939年 Smith<sup>39)</sup>は末期癌患者に5日間の低温維持を行い、Talbot<sup>40)</sup>らは精神分裂症患者に50時間の低温維持を行なつて持続低体温法の概念を造り出した。Eiseman<sup>41)</sup>が一般外科方面に応用し発表したのもこの頃である。脳神経外科領域でも、Lundberg<sup>42)</sup>、Vandewater<sup>43)</sup>らが研究に着手して以来、脳血流の一時的な遮断時間の延長を図る多数の実験や臨床応用が報告され、現在では心臓外科と共に低体温法の主流となるまでに発展している。低体温法が各分野で普及しその利便性が検討されるにつれ、適応範囲も徐々に拡大され、いわゆる poor risk 患者に積極的に応用しようという試みが岡村<sup>44)</sup>、Brewer<sup>45)</sup>らにより発表されて、その幅の広い有用性が認識されるようになった。

このようにして低体温法は各方面において目覚ましく普及する一方、必然的に人工心肺を用いた体外循環の研究も共に押し進めて来た。この領域からのテーマの一つに血液希釈の検索がある。多大な恩恵をもたらした同種血液充填による体外循

環装置も徐々に副作用、Homologous Blood Syndrome<sup>46)</sup>といわれる pooling による循環血液の脱落や、術後肝炎に代表される感染、脳塞栓や肺うつ血等の問題が指摘され始めた。その上、適応症状が増えれば増える程、新鮮ヘパリン血の不足が目立ち、血液節減という研究方向が生れた。これに答えて人工心肺装置の容積縮小による充填血液の節約や、代用血漿をもつて装置を充填し、血液希釈に耐えながら体外循環を施す方法が発表された<sup>47)~50)</sup>。しかし研究が進むにつれ血液希釈の予期せぬ2次的な効果が認められ、antisludging effect<sup>51)</sup>や肺合併症発生の低下、溶血の減少<sup>52)</sup>等積極的な支持を高める要因が明らかにされた。また高度の希釈体外循環についても、その安全性が認められるようになり<sup>53)54)</sup>、術後凝固障害等の問題を残すが、現在では体外循環に血液希釈は routine work であると言ええる状況となつた。

無血充填と低体温法の批判は今もなお続いているが<sup>56)</sup>、両者のメリットをうまく生かした象徴的な仕事に Dodrill<sup>57)</sup>が提唱した自家輸血法があげられる<sup>58)</sup>。

人工心肺と低体温の研究史は、逆説的であるが、人工心肺装置を artificial shock making machine と見做し、また体外循環と低体温を acute anemia, artificial hypotensive state と考えると、そこからの離脱を目指した二律背反の歴史であつたと著者は考えている。これらの手技がほぼ完成されたと言える今日、人工ではない真の Shock 状態からの離脱にも、もつと多用されるべきであろうと思われるが、現実には未だ心臓外科領域、しかも慢性疾患に留まつている感がある。著者はこれらの手技の救急方面や急性疾患への応用を意図して実験に臨んだ。

2) 救急方面での血液節減や診療人員の縮少という課題は、都市部やスタッフの多い大規模病院より僻地診療所や小規模病院において、より重要である。低体温法実施に何人もスタッフがかかるようでは初療が遅れ、むしろマイナスでさえある。著者の実験主眼の一つに、血液が集まる数時間の間、あるいは手術その他の根本的な医療行為

が施されるまでの数時間の間を如何に乗り切るかということがあり、低体温法を簡便に、しかも安全に施行できることが必須条件であつた。表面冷却法を選んだ理由はここにあり、利点として、

(1) 装置が簡便である、(2) 観血的操作を必要とせず、小人数で取り扱える、(3) 充填血液や希釈液を必要とせず、実験条件を整え易い。欠点として、(1) 冷却に要する時間が長い、(2) 心室細動を起し易いこと等があげられよう。

目的体温を31°Cにしたのも手軽に得ることができ、しかも心電図学的に追求した齊藤<sup>59)</sup>が触れているごとく安全性の高い冷却温度域と考えたからである。また著者は予備実験において、冷水浴法、氷嚢法や水温コントロールブランケット法等を用いて低体温を得ようとしたが、無処置の犬においても低体温法施行は不安定で、**Negative data** の続出であつた。本実験に先立つて開発した体温コントロールによる自動装置を用いて、始めて処置犬についても安定した低体温が得られるようになり、その効果は目を見張る程優れたものであつた。今後臨床に用いるには、更に体温の下降および上昇速度を規定する装置を加えれば万全であろうと思われた。またブランケットに関して、形状に工夫をし、身体各部を包み込める構造のものを現在試作している。

3) 表面冷却によつて低体温を得るには米沢<sup>60)</sup>の書に見られるように、薬物的に自律神経抑制を施し、寒冷に対する防御反応を軽減ないしは消失させなければならない。わが国では岡村<sup>61)62)</sup>、嶋村ら<sup>63)</sup>はこの反射を抑えるのに **Ether** による深麻酔<sup>64)</sup>を用いる方法を確立している。今回の **anoxia** 負加実験のように、短時間のうちに **Shock** 状態に導いていく場合は、それに伴つて寒冷防御反応も低下し、深麻酔の必要性はないと考えて **Pentobarbital** を中心に **Diazepam**, **Chlorpromazin**, **Doroperidol**, 等を使用した。林<sup>65)</sup>は **Chlorpromazin** のショック予防効果について論じており、本実験においても **Survival Rate** に麻酔剤が影響を与えていることを示唆している。

また呼吸に関して、いわゆる **Bohr** 効果として

知られている低体温下におけるヘモグロビン分子が酸素親和性を増加させる結果、酸化ヘモグロビン解離曲線が左方移動を起すことに対し、血中  $\text{CO}_2$  濃度を上げながら **pH** を低くして右方修正を図ろうとの考え方がある。最近の実験からも藤森<sup>66)</sup>らは代謝性アシドーシスを抑制するために、**Hypercapnia** を付加する方が良いとし、関<sup>67)</sup>も低体温麻酔の換気について軽度  $\text{PCO}_2$  低下を示す程度の **Hyperventilation** が最も良好であるとの結果を報告している。今回は、**anoxia** を負加する実験でもあり、**Room Air** による **Hyperventilation** を採用した。

低体温の酸塩基平衡に及ぼす影響については、多くの研究者は **pH** の低下を上げている<sup>67)68)69)</sup>が、考えられていた程低体温下の代謝性アシドーシスは顕著でなかつたとする西尾<sup>70)</sup>らの見解も見られる。しかし冷却および加温速度に関しては、急速であればある程影響が大であるとする方向に諸家の意見は一致しているようである。すなわち、臓器内、臓器間の温度較差の強い時に出現するいわゆる“**Rewarming Shock**”や、冷却槽温と体内臓器間との較差が強い時に **Excess Lactate** の増加があるとする見解であるが、中井<sup>71)</sup>らもこの問題を研究し、冷却速度の速いものほど食道温と直腸温の較差が大となる傾向にあり、温度差の多い例ほど酸素消費量が増加して代謝性アシドーシスを起す方向にあることを確めて、冷却加温速度を  $0.5\sim 0.6^\circ\text{C}/\text{min}$  および  $0.16\sim 0.38^\circ\text{C}/\text{min}$  に保てば影響が少なかつたとしている。著者もこの点を考慮して緩徐冷却緩徐加温とした。

本実験における血液ガス分折は、第1章4節、5節、第2章1節、2節で **Astrup** 法にて計測したが、血液 **pH** その他の測定値は血液希釈が急速且つ高度であることや、**Diluent** あるいは再輸血の影響があるためか一定の傾向がせず、結果としては示せなかつた。

4) 出血性 **Shock** における実験は、19世紀末より **Sherrington**<sup>72)</sup>, **Wiggers**<sup>73)74)</sup>, **Lawson**<sup>75)</sup> をはじめとして各種の **shock model**<sup>76)~79)</sup> が示されてからは、急速に系統付けられながら進んで来た。し

かし出血性 Shock の乏血量を始めから補い、その結果として血液希釈を生ぜしめ anoxic tolerance を順数的に、あるいは経時的に課するという実験モデルに関しては、まだ体系化されていない。輸液製剤の種類が多いこと、循環血液量を一定に保つことの困難さに一因があると思われるが、今回の置換速度に関しては Johnson<sup>80)</sup> らの 5 ml/kg/min の輸血速度であつても静脈圧上昇は一過性であり、速やかに注入前値に回復するという報告を参考にした。著者の観察結果においても CVP の変動は小さく、心不全等一度も経験することは無かつた。

Diluents の使用限界については Takaori と Safer<sup>81)</sup> がヘモグロビン量で 5 g/dl (Hct 15%) とし、安中<sup>82)</sup> は 6.0 g/dl 以下では重症合併症 (Acute Renal Failure, Cardiac Failure, Pulmonary Edema, Hypoproteinemia, Brain Edema, Apnea 等) が多く、Lower Critical Hb Level として 2.5 g/dl をあげている。著者の実験結果からはこれより幾分低い所に使用限界があるように思われた。

5) 大量出血と大量輸液に関しては Shires<sup>78)88)</sup> らの報告に始まる近年の研究から ECF 補充を考慮することと、balanced Crystalloid Solution を除外する訳にはいなくなつて来た。また手術中の補液に関しても Hoye<sup>84)</sup> らの開腹手術時の観察結果や、Fountain<sup>85)</sup> らがラットを用いて開腹実験を行なつた結果、いずれも ECF の減少が認められると報告している通り、最近の術中補液療法においてはラクテイトリンゲルを用いた ECF 補充に重点が置かれている<sup>86)</sup>。これに関連して本邦においても高折<sup>87)89)</sup> らは生理食塩水と酢酸加リンゲル液を用いて大量輸液の限界を犬によつて確め、200 ml/kg までは安全であることと、大量輸液のショック予防効果について言及している<sup>89)</sup>。著者の実験にも Diluent に関しては代用血漿剤と細胞外液補充剤の併用を計画した。

代用血漿剤において、Dextran より HES の方が副作用が少ないとの報告が多く<sup>90)91)</sup>、また上村<sup>92)</sup> にも述べているように HES は血漿量維持能

に優れているとの見解が数多く見られるので、今回の実験にこれを採用した。

また、Gallie ら<sup>93)</sup> のラットにおける Capillary flow と Interstitial diffusion を観察した結果、循環血液量の回復には血液と乳酸加リンゲルを併用した場合に両者の改善を見たとする報告もあるように、組織間質液を補充する意味において乳酸加リンゲルを用いた。

第 1 章 3 節で行なつた循環血液量の変動結果は、第 1 希釈液について HES の膠質浸透圧が生理的な値より高いための血漿増量作用があるとする Takaori & Safar<sup>94)</sup> の見解と、また第 2 希釈液についても同じく Takaori<sup>95)</sup> の RLS は血管漏出が起り代用血漿としての有効性が少ないとする報告と一致している。

実験には HES と RLS の混合液を用いたが、今後 Buffered RLS や THAM 液等の血液酸塩基補正剤を加えて、生存率にどう影響を及ぼすか検討して見る必要がある。今回の予備実験において、末梢血管拡張剤として POB (Phenoxy Benzamin) と Hydrocortison を選び、投与群と非投与群について希釈後生存時間を比較して見たが、有意の差が得られなかつた。恐らく急速な大量希釈によつて是らの薬剤も wash out されたものと考えられるが、投与方法を検討した上、血液希釈と低体温の持つ欠点を併殺して利点だけを有効に引き出すことができれば、生存率に大きく影響したものであると思われる。また希釈前の Db—cAMP (Dibutyryl cyclic AMP) の投与や回復時に Isoproterenol, Digitalis 剤等の使用を加えれば、更に良い成績が得られたものと思われる。DB—cAMP については、著者は共同実験者と共にそのショック予防効果を認め、現在エンドキシンショックに関して実験的な検討を加えている。

6) 希釈によつて変化した測定値のうち、総蛋白量の下降曲線は、他の Hct 等の減衰曲線に比べやや直線的であるが、これは血漿蛋白が希釈された上に更に血管外漏出を起しているものと解釈できる。血漿蛋白量の維持と補いにどう対処するかは今後の大きな課題となつた。

また **Hemodynamics** の変化については、希釈することによって各変動値の犬によるバラツキが少なくなり、一見、個体差が減少してむしろ安定化したと解釈できる興味ある結果を得た。実験犬の導入に使用した麻酔剤が **wash out** されたためとも解釈できるが、ショック代謝産物や **MDF**, **RDF**, 等の生体にとって不都合な物質も同じく **wash out** されるかあるいは濃度を下げられるであろうし、末梢における **agregation** の改善、血管抵抗の低下等と相まって血液希釈そのものの持つ直接的なショック治療効果も考えられるのではないと思われる。

7) 今回の実験では、**Anoxic Tolerance** を 2 ml/kg/min 量の血液希釈による **Hct** の低下として捕え、低体温の有用性について述べたが、出血許容量という単位に表現を置き換えると、本実験の最大希釈回数である14回希釈については、15kg 成犬で総脱血量2,100ml, 60kg 成人に換算すると8,400ml となり、平均循環血液量の倍近くの出血に耐えたと思なすことができる。また、これを出血許容時間という単位に置き換えて見ると、8,400 ml の出血に達するまでの時間に耐えたと表現することもでき、大量出血に対する大量補液の延命効果を期せずして証明することになった。

#### IV. 結 語

1) ポリグラフタイマーを製作し、実験に使用したところ、実験の全経過を集約的に記録することができた。

2) 大量補液の解析実験に先立ち、これに用いる体温コントロール自動冷却加温装置の開発を行なった結果、安全にはほぼ自動的に低体温法を施行することができた。

3) 犬の **Acute Normovolemic Anemia** の段階的なモデルを得るためには、**Urine Flow** に応じた維持点滴下で **HES (3) : LRS (1)** の混合溶液を用いて、脱血速度、脱血量と等速、等量に輸注すれば、比較的正常に近い状態を造り出すことができる。

4) **Acute Normovolemic Anemia** における生存に関して、犬を用いて実験したところ、常温下

維持に較らべ低体温下維持が生命の延長を図る上に有利であつた。

5) その際の犬における血液希釈限界値を **Hct** について見ると、数時間以内に大部分が死亡するのは常温下では10%前後、軽度低体温下では5%前後であり、また希釈状態1時間維持後、還血によりほぼ蘇生し得る範囲は、常温下では15%強、軽度低体温下では10%弱であつた。

稿を終るに臨み、本研究の機会とご指導を賜り、ご校閲をいただいた恩師東京女子医科大学外科学教室織畑秀夫教授並びに太田八重子教授に深甚なる謝意を捧げます。また本実験の構成に当つて懇切なるご教示を賜りました現筑波大学臨床医学系外科(心臓部)学教授堀原一先生に心から感謝致します。

なお実験の途中、惜しめないご協力の手を差ししのべていただいた教室の大地哲郎先生に深く感謝の意を表します。

さらに常に親切なるご協力をいただいた教室検査室の水落竹二氏に感謝致します。

(本実験は、武田科学振興財団研究助成金によつて行われた。なお本論文の要旨は、第2回日本救急医学会総会において発表した。)

#### 文 献

- 1) **Weil, M.H. and H. Shubin:** Diagnosis and Treatment of Shock. First Edition. Williams and Wilkins Co., Baltimore (1967)
- 2) **Alan, P., E.B. Thal, Jr. Brown, Arlo, S. Hermreck and Hugh, H. Bell:** A Physiologic Basis for Treatment. First Edition. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago (1972)
- 3) 三枝正裕 編: 「ショック」その基礎と臨床 初版 真興交易医書出版部 東京 (1969)
- 4) 宮崎正夫著: ショックの病態生理と臨床 初版 金原出版 東京 (1974)
- 5) **American Heart Association:** JAMA 227 (7) (1974)
- 6) **Shires, T., J. Williams and F. Brown:** J Lab Clin Med 55(5) 776 (1960)
- 7) **Shires, T., J. Williams and F. Brown:** Ann Surg 154(5) 803 (1961)
- 8) **Shires, T., F.T. Brown, P.C. Canizaro and N. Somerville:** Surg Forum 11 115 (1960)
- 9) 杉本 侃・山田良平・田中範明: 血液と脈管 2 (9) 1211 (1971)
- 10) **Roth, E., L.C. Lax and J.V. Maloney:**

- Ann Surg 169(2) 149 (1969)
- 11) **Middletom, E.S., R. Mothews and T. Shires:** Ann Surg 170(2) 174 (1969)
  - 12) **Friedman, E.W., D. Davidoff and J. Fine:** Amer J Physiol 185(3) 521 (1956)
  - 13) **Postel, A.H., L.C. Reid and J.W. Hinton:** Ann Surg 145(3) 311 (1957)
  - 14) **Race, D., E. Cooper and M. Rosenbaum:** Ann Surg 167(4) 454 (1968)
  - 15) **Halmagyi, D.F.J., T.A. Frazer and D. Varga:** Surgery 74(3) 370 (1973)
  - 16) **Lillehei, R.C. and L.D. MacLean:** Ann Surg 148(4) 513 (1958)
  - 17) **Lillehei, R.C.:** Ann Surg 160(4) 682 (1964)
  - 18) **Wilson, R.F. and R.R. Fisher:** Surg Gyne Obstet 127(4) 769 (1968)
  - 19) **Nickerson, M. and J.T. Gourzis:** J Trauma (2) 399 (1962)
  - 20) **Roth, E., L.C. Lax and J.V. Maloney:** Ann Surg 169(2) 149 (1969)
  - 21) **Wood, E.H., H.J.C. Swan and H.F. Helmholtz:** Proc Mayo Clin 32 464 (1957)
  - 22) **Landis, E.M. and J.C. Hortenstine:** Physiol Rev 30(1) 1 (1950)
  - 23) **Bierman, W.:** JAMA 157(14) 1189 (1955)
  - 24) **Weitzner, G.:** Amer J Surg 48 620 (1940)
  - 25) **Mc Quiston, W.O.:** Anesthesiology 10(5) 590 (1949)
  - 26) **Bigelow, W.G., J.C. Gallggham and J.H. Hopps:** Ann Surg 132(3) 531 (1950)
  - 27) **Lewis, F.J. and M. Tanfic:** Surg 33(1) 52 (1953)
  - 28) **Swan, H., I. Zeavin, S.G. Blount and R.W. Virtue:** JAMA 153(12) 1081 (1953)
  - 29) **Bailey, C.P., B.A. Cookson, D.F. Downing and W.B. Neptune:** J Thoracic Surg 27(1) 73 (1954)
  - 30) **Gibbon, J.H.:** Arch Surg 34 1105 (1937)
  - 31) **Dennis, C. and D.S. Spreg:** Ann Surg 134 (4) 709 (1951)
  - 32) **Delorme, E.J.:** Lancet 2 6741 (1952)
  - 33) **Juvenelle, A., J. Lind and C. Wegelius:** Amer Heart J 47(5) 692 (1954)
  - 34) **Gollan, F.:** Surg 38(2) 363 (1955)
  - 35) **Sealy, W.C., I.W. Brown, W.G. Young, W.W. Smith and A.M. Lesage:** Ann Surg 150(4) 627 (1959)
  - 36) **Musicant, W.W., R.R. Lewis, B.S. Musicant, R.M. Anderson and J.H. Kay:** Cardiovasc Surg 37 184 (1959)
  - 37) **Urschel, H.C. Jr., J.J. Greenberg and E.J. Roth:** J Thoracic Cardiovasc Surg 39 (3) 318 (1960)
  - 38) **織畑秀男・長谷健一・菅間 直・高橋敬亮・石原昭・千葉智夫・大沢幹夫・田中孝二:** 手術 11 (11) 890 (1957)
  - 39) **Smith, L.W. and T. Fay:** JAMA 113(8) 653 (1939)
  - 40) **Talbott, J.H., W.V. Consolazio and L.J. Pecora:** Arch Int Med 168 1120 (1941)
  - 41) **Eiseman, B., J.C. Owens and H. Swan:** New Eng J Med 255 750 (1956)
  - 42) **Lundberg, N., K.C. Nielsen and E. Nilsson:** J Neurosurg 13(3) 235 (1956)
  - 43) **Vandewater, S.L., W.H. Lougheed, J.W. Scott and E.H. Botterell:** Anest Analgesia 37(1) 29 (1958)
  - 44) **岡村 宏・渡辺 晃・三橋孝雄・豊島純三郎・俣野一郎・富田幸男・小山田恵・米沢利英:** 最新医学 12 (8) 1808 (1957)
  - 45) **Brewer, L.A. and E.L. King:** Amer J Surg 96(1) 137 (1958)
  - 46) **Gadboys, H.L., R. Slonim and R.S. Litwak:** Ann Surg 156(5) 793 (1962)
  - 47) **Gelin, L.E., S. Lenart and Z. Bengt:** Acta Chir Scand 122(4) 309 (1961)
  - 48) **Zuhdi, N., G. Kimmell, J. Montroy, J. Carey and A. Greer:** J Thorac Cardiovasc Surg 39(5) 629 (1960)
  - 49) **De Wall, R.A., R.C. Lillehei and R.D. Sellers:** New Eng J Med 266(21) 1078 (1962)
  - 50) **山中爾朗:** 日胸外会誌 11 (2) 92 (昭38)
  - 51) **榊原 仟:** 日外会誌 63 (1) 59 (1962)
  - 52) **Heppe, S.A., B.B. Rae, R.R. Wright and R.E. Gardner:** Surg 54(1) 232 (1964)
  - 53) **Neville, W.E., C. Colby, H. Peacock and R.N. Kronkowski:** Ann Surg 165(2) 206 (1967)
  - 54) **Najafi, H., W.E. Neville, F. Banuchi, H. Peacock and M.F. Meeks:** Surgery 58(6) 989 (1965)
  - 55) **Cruz, A.B. and J.C. Callaghan:** J Thrac Cardiovasc Surg 52(5) 690 (1966)
  - 56) **清水 健:** 日胸外会誌 18 (11) 997 (1970)
  - 57) **Doddrill, F., N. Marshall, J. Nyboer, C. Hughes, A. Derbgshire and A. Stearns:** J Thrac Surg 33(1) 60 (1957)
  - 58) **Hallowell, P., J. Bland, M. Buckley and E. Lowenstein:** J Thrac Cardiovasc Surg 64(6) 941 (1972)
  - 59) **斎藤一彦:** 日胸外会誌 17 (10) 1120 (昭44)
  - 60) **米沢利英:** 臨床麻酔学全書 2 288 金原出版 (1969)
  - 61) **岡村 宏:** 麻酔 8 (4) 269 (1959)
  - 62) **岡村 宏:** 麻酔 11 (9) 688 (1962)

- 63) 嶋村欣一：麻酔 12 (2)91 (1964)
- 64) **Dundee, J.W. and R.D. Dripps:** Anesthesiology **18**(2) 282 (1957)
- 65) 林：日外会誌 56 (9)1221 (1955)
- 66) 藤森正雄・坂内五郎・塩崎秀郎・安斉徹男・飯野昭夫・大木俊英・長谷川神治・稲村信正・吉竹 毅・中村和雄：麻酔 16 (10) 884(昭42)
- 67) **Rosenfeld, J.B.:** Amer J Cardiol **12**(5) 678 (1963)
- 68) **Brooks, D.K.:** Anesthesia **20** 173 (1965)
- 69) 大塚洋久：呼と循 18 (2) 179 (1970)
- 70) 西尾四郎・浦沢玲児・千葉胤貞・荒 宏樹・後藤 尚：日胸外会誌 21 (4) 366 (昭48)
- 71) 中井堯雄・福慶逸郎・弥政洋太郎・加藤茂雄・榊原欣作・阿部稔雄・南川 紀・三浦 旻・黒岩常泰・坂口昭五・上岡弘通・山口 峻・吉沢孝夫・有吉敬・落合慎一郎・小暮 尚・鷺津卓爾・横地浩史・林 重遠：日胸外会誌 13 (6) 64 (昭40)
- 72) **Sherrington, C.S. and S.M. Copemann:** J Physiol **14** 52 (1893)
- 73) **Wiggers, C.J. and J.M. Werle:** Proc Soc Exp Biol Med **49** 604 (1942)
- 74) **Wiggers, H.C., R.C. Ingraham and J. Dille:** Amer J Physiol **143**(1) 126 (1945)
- 75) **Lawson, P.D. and W.E. De Turk:** J Pharmacol Exper Therap **83** 250 (1945)
- 76) **Arimoto, F., H. Necheles, S.O. Levinson and M. Janota:** Amer J Physiol **143**(2) 198 (1945)
- 77) **Walcott, M.A., M.G. Sayers and C.N.H. Long:** Amer J Physiol **143**(2) 254 (1945)
- 78) **Sayers, M.A., M.G. Sayers and C.N.H. Long:** Amer J Physiol **147**(1) 155 (1946)
- 79) **Fine, J., H. Frank, F. Schweinburg, S. Jacob and T. Gordon:** Ann NY Acad Sci **55**(3) 429 (1952)
- 80) **Johnson, G. and J. Lambext:** Amer Surg **167**(4) 561 (1968)
- 81) **Takaori, M. and P. Safer:** JAMA **199**(5) 297 (1967)
- 82) 安中 寛：麻酔 22 (8) 750 (1973)
- 83) **Shires, T.:** Surg Gynec Obstet **124**(2) 284 (1967)
- 84) **Hoye, R.C., A.S. Ketcham and N.I. Berlin:** SGO **123**(1) 27 (1966)
- 85) **Fountain, S.S. and P.R. Schlofer:** SGO **123**(6) 1237 (1966)
- 86) **Trudnowski, R.S.:** JAMA **195**(2) 137 (1966)
- 87) 高折益彦：麻酔 19 (9) 921 (1970)
- 88) 高折益彦・白井照久・戸崎洋子・小田武雄：呼と循 19 (6) 515 (1971)
- 89) 高折益彦・戸崎洋子・横山修三：麻酔 19 (10) 1048 (1970)
- 90) **Karlson, K.E., A.A. Garzon, G.W. Shaftan and C.J. Chu:** Surgery **62**(4) 70 (1967)
- 91) **Murphy, G.P.:** SGO **121**(6) 1325 (1965)
- 92) 上村良一・松浦雄一郎・平尾 勝・田村陸典夫・加藤肇三・茶谷龍雄・山科英樹・坪倉篤雄：血管と脈管 4 (7) 847 (1973)
- 93) **Gallie, B.L., I.H. Koven, V. Tauben Fligel and W.R. Drucker:** Surg Forum **22** 21 (1971)
- 94) **Takaori, M., P. Safar and S.J. Galla:** Arch Surg **100**(2) 263 (1970)
- 95) **Takaori, M.:** Arch Surg **94**(1) 67 (1967)