

特別掲載

人工肺の基礎的研究

—人工肺に人工血液 (Fluosol-DA) を使用した時の
凝血学的変動について—

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)

木 戸 訓 一
キ ド クン イチ

(受付 昭和57年11月30日)

A Basic Research on Artificial Lung
—On Changes of Blood Coagulation when Artificial Blood (Fluosol-DA)
is Used for Artificial Lung—**Kunichi KIDO**Department of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA)
Tokyo Women's Medical College

Bleeding tendency is a large complication which occurs when ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenator) is used for acute respiratory failure.

Platelet count, activity of blood coagulation, fibrinogen and FDP were studied in order to survey the changes of blood coagulation when Fluosol-DA is used in ECMO. Analysis was also made on the conditions of blood circulation and blood gas. The test crossbred full-grown dogs were divided into the following 2 groups.

—WB group (whole blood group): About 1,000ml of heparinnaised fresh blood was used as perfusion fluid. 7 test dogs.

—FDA group (Fluosol-DA group): About 1,000ml of FDA was used as perfusion fluid. 10 test dogs.

As a result the Fluosol-DA group showed similar values to the whole blood group in respect of blood coagulation, and no evidence could be obtained that Fluosol-DA inferior to the whole blood. The results of the survey on conditions of blood circulation and the analysis of blood gas were also good.

From the above, it was found that Fluosol-DA could have the oxygen carrying capability without showing any variation in blood coagulation.

目 次

緒言

実験方法

1. 実験犬および麻酔
2. 灌流準備
3. 灌流方法

4. 血行動態の測定

5. 血液凝固線溶系の測定

6. 血小板凝集能の測定

7. 血液ガス分析

8. 一般血液検査

実験結果

1. 血行動態の測定結果
 - 1) 平均動脈圧
 - 2) 脈圧
 - 3) 中心静脈圧
 - 4) 小括
2. 血液凝固線溶系並びに血小板機能の測定結果
 - 1) 血小板数
 - 2) 血小板機能
 - 3) 血漿フィブリノーゲン量
 - 4) FDP
 - 5) 小括
3. 血液ガス分析
 - 1) 頸動脈血酸素分圧
 - 2) 頸動脈血炭酸ガス分圧
 - 3) 頸動脈血酸素飽和度
 - 4) 小括
4. 一般血液検査
 - 1) 血色素量
 - 2) ヘマトクリット値
 - 3) 赤血球数
 - 4) 白血球数
 - 5) 小括

考察
結論
文献

緒 言

重度急性呼吸不全に対し、通常酸素療法、レスピレーター、PEEP (positive endexpiratory pressure)、利尿剤、副腎皮質ステロイド剤投与など、各種の治療法が試みられるが、依然この疾患の死亡率は高い。そして、これら通常のいかなる方法でも改善できない呼吸不全に対し、最近人工肺を用いた補助循環 (extracorporeal membrane oxygenation 以下 ECMO と略す) の応用が試みられておりいくつかの臨床成功例も報告されている^{1)~3)}。

しかし本法での重大な合併症のひとつに出血傾向があり³⁾⁴⁾、この原因として血小板の減少、血小板の機能不全、ヘパリンの使用などが考えられている⁵⁾。

教室の上辻⁶⁾はこの体外循環の希釈液として人工血液 (Fluosol-DA, 以下 FDA と略す) に注目し、これを急性呼吸不全作成犬に対し使用した結

果、FDA は対照として用いた Lactec Ringer Solution に比し、酸素運搬能を有す点より、また volume expander としても有効であることを示した。しかし尚、凝血学的検討が必要であることも指摘している。

そこで著者は、FDA を ECMO の回路内充填液として使用した場合の血液凝固線溶系の変動を調べることを目的としてこの実験を行ない、併せて血行動態の変動ならびに血液ガス分析を行なった。

実験方法

1. 実験犬および麻酔

体重15~25kg の雑種成犬を使用した。実験犬は全て犬舎にて一週間の観察を行ない、病的状態あるいは、栄養状態の悪いと思われるものは除外した。麻酔は Pentobarbital 20mg/kg を静脈内に投与し、実験中の維持は体動や反射の出現したとき、これらが消失するまで Pentobarbital を少量ずつ緩徐に追加投与した。呼吸は #28~30 のカフ付チューブを気管内に挿管し毎分20回、1回換気量 20~30ml/kg の間歇的陽圧呼吸で維持し、輸液ライン確保のため左大腿静脈を露出し、これにエラストー19G 挿入後、乳酸加リンゲル液を接続した。ヘパリン投与は3mg/kg をカテーテル挿入に先立って投与し、以後1時間毎に1mg/kg を追加した。筋弛緩剤として Pancronium bromide を0.08 mg/kg 使用し、以後1時間毎に前値の半量ずつ投与した。

2. 灌流準備

右大腿動静脈、右頸動脈を露出し、その後胸骨縦切開にて両側開胸を行ない、心臓切開にて心臓を露出せしめた。次いで右大腿動脈より外径14~16Fr、内径12~14Fr の塩化ビニール製チューブ (Argyl 社製) を挿入し、これを送血用とした。チューブの先端は大動脈弁直上に固定した。また脱血用チューブは右大腿静脈より外径16Fr、内径14Fr の送血用と同組成のチューブを挿入し、先端は右心房内においた。

送血量測定のため電磁血流プローブ (FA 型日本光電 K.K) を送血回路内に組み込み、電磁血流計 (MF26, 日本光電 K.K) に接続した。これを

Polycord (Multipurpose Polygraph140, 三栄測器 K.K.) に接続し, 実験経過を記録した。

人工肺は膜型人工肺 (Kolobow 型) を使用した。

3. 灌流方法

灌流は人工心肺用体外循環装置 (トノクラ医科工業 K.K.) のローラーポンプ 2 台で脱血および送血を行なった。酸素流量は 5 l/min で静脈血を酸素化し, 灌流中は送血温を熱交換器で約 37°C に保つた。灌流は調節呼吸下に行ない灌流時間は 75 分とした。

体外循環回路の充填液の種類により, 17 頭を次の 2 群に分類した。

- ・同種血液群 (以下 WB 群と略す)

約 1,000 ml のヘパリン加同種新鮮血を使用したもので, 対照群である。7 頭。

- ・人工血液群 (以下 FDA 群と略す)

約 1,000 ml のミドリ十字社製 Fluosol-DA (20%) を使用したもので, 10 頭。

灌流量は 20~30 ml/kg/min で一定に保つた。

4. 血行動態の測定

実験中の血行動態の指標として, 平均動脈圧, 脈圧, 中心静脈圧を測定した。

平均動脈圧, 脈圧は右総頸動脈よりレーマン 7F カテーテルを挿入し, 圧トランスデューサー (MPU-0.5-290 型, 三栄測器製) に接続し, 記録した。

中心静脈圧は右外頸静脈よりレーマン 7F カテーテルを挿入し, 圧トランスデューサーに接続し記録した。尚, 灌流中の血圧低下に対し昇圧剤等の薬剤は一切使用しなかつた。

5. 血液凝固線溶系の測定

血液凝固線溶系の測定のために, 血小板数, フィブリノーゲン量, FDP を測定した。

採血部位は左大腿動脈とし, 採血時期は血液ガス分析用の採血時期と同一にした。

血小板数の測定には unopette (BECTON-DICKINSON) を使用し, (7) の項で記載する方法により採取した PRP (Platelet Rich Plasma) 中の数を調べそれを血小板数とした。

フィブリノーゲンの測定にはフィブリノーゲン測定用試薬 (米国デイド社製) を使用し, フィブ

ロメーターにて測定した。

FDP の測定には FDPL テスト (帝国臓器 K.K.) を用い, 5 倍希釈液より開始し, 10 倍, 20 倍, 40 倍, 80 倍液まで使用した。

6. 血小板凝集能の測定

血小板機能検査の目的として, 吸光度法による血小板凝集能を測定した。採血部位は左大腿動脈で, 採血時期は前記 (5) (6) と同一とした。採血方法は 3.8% クエン酸ナトリウム 1 ml に対し血液を 9 ml とし, これらを静かに混和し採血時より 2 時間以内に測定した。

この血液をシリコナイズした遠沈管に移し室温で 1,000 rpm × 10 分遠沈し PRP を採取した。次いで PRP 採取後の血液を 3,000 rpm × 15 分遠沈して PPP (Platelet Poor Plasma) を得た。

吸光度変化測定の標準として PRP の透光度を 0, PPP のそれを 100 と定めた。凝集計として dual sample aggregation meter (model DP-247, SIENCC) を用いた (写真 1)。

凝集惹起物質は $ADP 10^{-4} M$ を使用した。凝集測定の観察時間は 5 分間とし, 凝集能の判定には最大凝集率を用いた (図 1)。

7. 血液ガス分析

採血部位は, 左大腿動静脈で, 採血後直ちに測定した。採血時期は気管内挿管直後で手術前 (T_0), 灌流開始前 15 分 (T_1), 灌流開始後の 15 分 (T_2), 45 分 (T_3), 75 分 (T_4) とした。

測定は自動血液ガス分析装置 (ABL-1) を使用し動脈血酸素分圧 (以下 PaO_2 と略す), 炭酸ガス

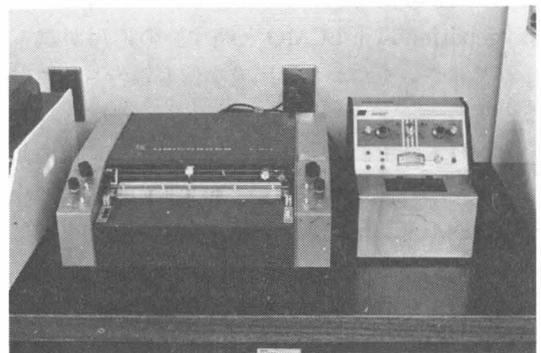


写真 1 aggregation meter

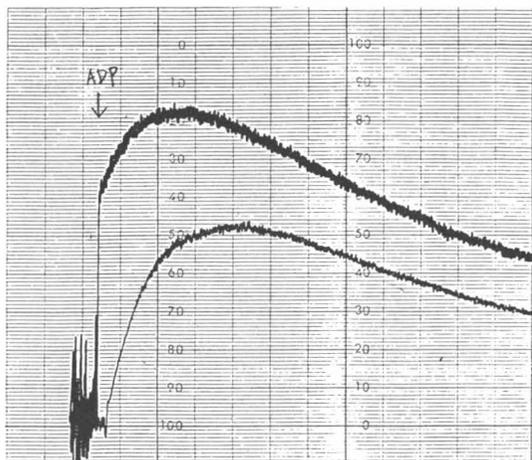


図1 ADP添加による凝集曲線

分圧 (以下 PaCO_2 と略す), 静脈血酸素分圧 (PvCO_2) 炭酸ガス分圧 (PvCO_2) を測定した。

8. 一般血液検査

左大腿静脈より採血し, 採血時期は前記の各々に一致し, 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値 (Ht), 赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC) を調べた。

実験結果

1. 血行動態の測定結果 (表1)

1) 平均動脈圧

手術前の平均動脈圧はWB群 144.5 ± 22.8 mmHg, FDA群 139.3 ± 23.6 mmHg であった。灌流前15分では, WB群 120 ± 34.3 mmHg, FDA群 137.5 ± 24.8 mmHg で両群とも手術前値より多少下降を示し, 手術操作の影響と思われた。灌流開始とともに両群とも著明な血圧の低下をきたし, WB群では灌流後15分では 83.3 ± 17.1 mmHg

で, それ以降も徐々に低下し, 灌流後45分では, 72.5 ± 10 mmHg, 75分では 70.8 ± 13.3 mmHg となった。同様の現象がFDA群でもみられ, 灌流15分後, 45分後, 75分後の時点でのそれぞれの平均動脈圧は 87.5 ± 20.7 mmHg, 79.8 ± 16.4 mmHg, 76.8 ± 16.7 mmHg を示した。

各測定時点において, FDA群の方がWB群より幾分高い血圧を示している。

2) 脈圧

手術前値は, WB群 30.0 ± 7.1 mmHg, FDA群は 28.4 ± 7.4 mmHg であった。灌流開始とともにWB群では, 脈圧の減少を認め, 灌流後15分で 20.0 ± 3.2 mmHg となったが, 灌流後45分, 75分の値は灌流後15分の値をほぼ維持していた。FDA群は灌流開始後も, 灌流前値を比較的良好に維持していた。

3) 中心静脈圧

中心静脈圧は, WB群は手術前 5.6 ± 2.9 cmH₂O でFDA群は 4.5 ± 2.5 cmH₂O であった。両群とも各測定時点において, 手術前値をほぼ維持していた。しかしFDA群に比しWB群の方が若干高値を示しているが, 手術前値を維持するという点に関しては両群ともほぼ満足していた。

4) 小括

平均動脈圧は両群とも灌流開始とともに低下した。この血圧低下はWB群の方により顕著ではあったが, 両群間に著明な差を認めるものではなかった。

脈圧は, WB群では灌流開始後, 減少が著明であった。一方, FDA群は比較的那の減少が緩徐であった。

表1 血行動態の測定結果

		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MAP mmHg	WB	144 ± 22.8	120 ± 34.3	83.3 ± 17.1	72.5 ± 10	70.8 ± 13.3
	FDA	139 ± 23.6	137 ± 24.8	87.5 ± 20.7	79.8 ± 16.4	76.8 ± 16.7
PP mmHg	WB	30.0 ± 7.1	28.8 ± 10.2	20.0 ± 3.2	17.0 ± 2.4	13.0 ± 3.7
	FDA	28.6 ± 7.4	26.6 ± 11.2	26.6 ± 10.3	24.0 ± 9.7	21.0 ± 12.9
CVP cmH ₂ O	WB	5.6 ± 2.9	5.8 ± 2.7	6.9 ± 4.3	5.4 ± 3.9	5.1 ± 3.0
	FDA	4.5 ± 2.5	4.6 ± 2.6	4.6 ± 2.3	4.5 ± 2.5	4.9 ± 2.2

Mean ± S.D.

WB : Whole blood group, FDA : Fluosol DA group.

MAP : Mean Atrial Pressure, P.P : Pulse Pressure, CVP : Central Venous Pressure

中心静脈圧は両群とも全ての測定時点において手術前値をよく維持することができた。

2. 血液凝固線溶系並びに、血小板機能の測定結果

1) 血小板数 (図2)

術前の血小板数は、WB群で 27.0 ± 7.2 万で、FDA群では 29.1 ± 8.2 万であつた。灌流開始15分前の測定でWB群は 18.7 ± 8.4 万に減少している。これは術前値の69.2%に相当する。これと同様にFDA群も 22.3 ± 7.0 万に減少し、これは術前値の76.6%になる。灌流開始とともに両群とも著明な血小板の減少を示し、それは、特に灌流開始直後に著明にあらわれた。灌流後15分の時点で、WB群は 5.2 ± 3 万まで減少し、これは術前値の19.3%にまで減少したことを示している。FDA群の灌流後15分の値は、 5.5 ± 3.7 万でWB群とほぼ同値を示し、これは術前値の19%に相当する。灌流後の時間的経過とともに、血小板は両群とも若干の回復傾向を示すが、術前値にはほど遠く、WB群で 6.8 ± 3 万(術前値の25.2%)FDA群で、 7.2 ± 2.8 万(術前値の24.7%)であつた。

2) 血小板機能 (図3)

血小板機能検査として、ADPによる凝集能を測

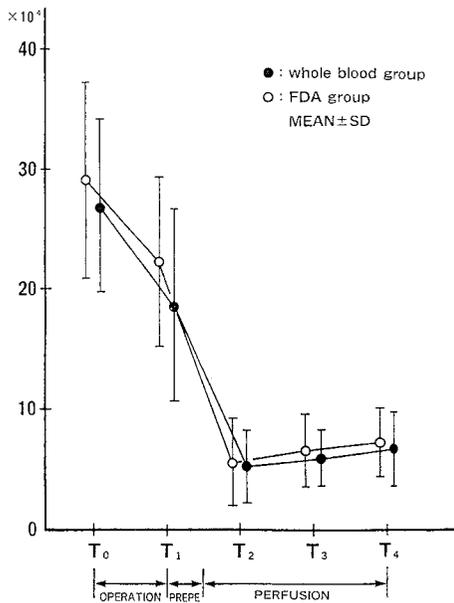


図2 血小板数

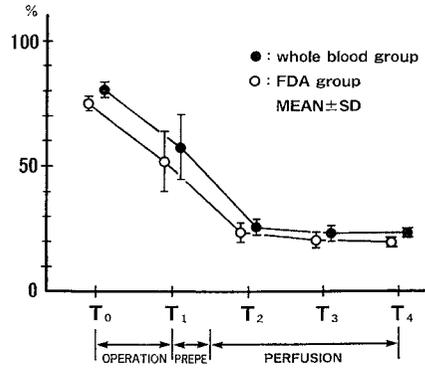


図3 血小板機能

定し、その最大凝集率をその指標とした。術前の凝集能は、WB群で $80.8 \pm 3.0\%$ 、FDA群で $74.8 \pm 3.4\%$ であつた。この凝集能も、手術操作、カニューレションなどで低下の傾向を示し、灌流開始15分前ではWB群で $60.6 \pm 2.5\%$ 、FDA群で $63.7 \pm 5.0\%$ になつた。

灌流開始とともに凝集能は漸次低下傾向を示し、灌流後15分、45分、75分の時点で、WB群は $34.2 \pm 1.8\%$ 、 $30 \pm 6.1\%$ 、 $29.8 \pm 1.0\%$ と低下して

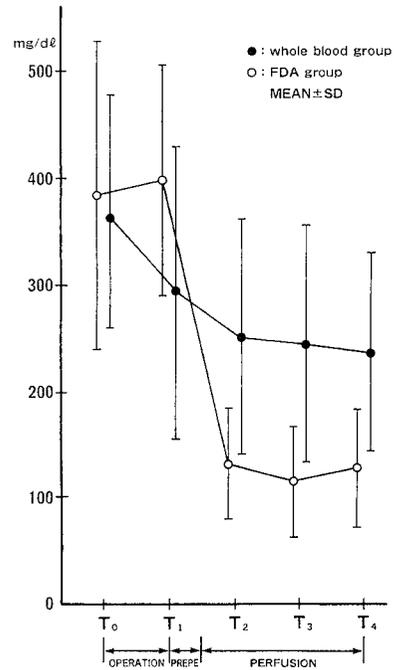


図4 フィブリノーゲン量

いつたが、FDA群でも、 $33.4 \pm 3.2\%$ 、 $30.8 \pm 1.3\%$ 、 $28.3 \pm 3.2\%$ と低下傾向を示した。

3) 血漿フィブリノーゲン量 (図4)

フィブリノーゲン量は、術前値がWB群では $364 \pm 105 \text{mg/dl}$ でFDA群では $384 \pm 55.9 \text{mg/dl}$ であった。灌流開始後のWC群のフィブリノーゲン量は術前値の60~70%で、灌流後15分の値は $252 \pm 110 \text{mg/dl}$ でこれは術前値の69.2%であった。灌流後75分の値は $237 \pm 93 \text{mg/dl}$ でこれは術前値の65.1%であった。

一方FDA群では、灌流後のフィブリノーゲン量は術前値の30%前後で一定し、灌流後15分の値は $132 \pm 52.9 \text{mg/dl}$ でこれは術前値の34.4%であった。灌流後75分の値は $128 \pm 56 \text{mg/dl}$ でこれは術前値の33.3%であった。

4) FDP (図5)

FDPの測定結果は各倍数希釈液での陽性、陰性の形で示されるため(表2)の如く5, 10, 20, 40, 80の得点として表わした。そして両群とも術前値を基準にして判定し、術前値の得点の何倍になるかを示した。

WB群, FDA群の両群とも、灌流前15分は術前

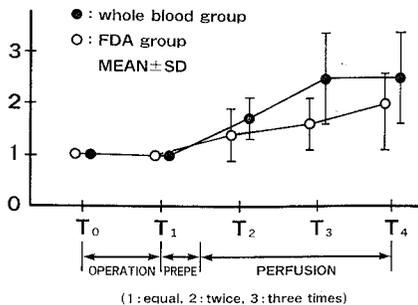


図5 FDPの変動

表2 FDPの得点換算表

FDP	得点
5倍(-)	5
5倍(+), 10倍(-)	10
10倍(+), 20倍(-)	20
20倍(+), 40倍(-)	40
40倍(+), 80倍(-)	80

値と同値であることを示しているが、灌流開始とともに、FDPは増加している。WB群とFDA群の比較において灌流後15分では、両群はほぼ同値を示すが、それ以降では、WB群の方がFDA群よりも若干増加している。

5) 小括

灌流開始とともに血小板数は、両群とも著明な減少を示すも、特に灌流開始後15分の値が著明であった。それ以降は幾分増加傾向を認めたが術前値には、ほど遠いものであった。WB群, FDA群の両群のそれぞれの測定時点における血小板数は近値を示していた。

血小板凝集能は、灌流開始後、両群とも漸次低下傾向を示すも、両群間に著明な差を認めるものではなかった。

フィブリノーゲン量は、WB群では灌流後、術前値の60~70%を維持したが、一方、FDA群では灌流後、術前値の30%前後であった。FDA群での減少が著しかった。

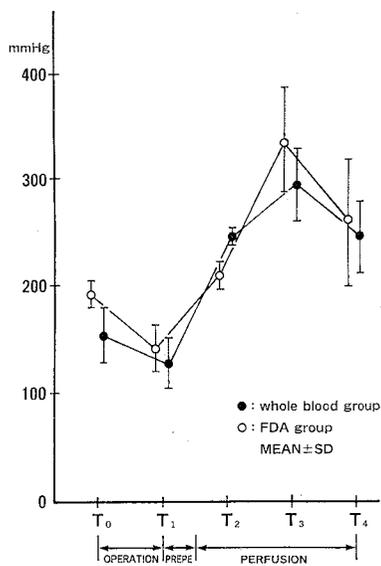
FDPは両群とも灌流後、時間的経過とともに増加し、WB群の方がややFDA群よりもその傾向が強かったが、著明な差を認めるものではなかった。

3) 血液ガス分析 (表3)

表3 血液ガス分析結果

		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
PaO ₂ mmHg	WB	154.0 ± 26.0	128.0 ± 24.0	244.6 ± 5.7	295.5 ± 35.5	242.2 ± 35.4
	FDA	191.6 ± 13.0	141.0 ± 22.0	209.0 ± 11.5	334.9 ± 51.3	261.2 ± 60.0
PaCO ₂ mmHg	WB	23.9 ± 4.8	24.1 ± 4.0	15.9 ± 1.3	19.3 ± 2.0	20.4 ± 1.0
	FDA	23.5 ± 7.6	21.0 ± 3.0	15.6 ± 3.8	19.7 ± 4.6	22.6 ± 3.3
SAT %	WB	98.6 ± 0.6	99.4 ± 0.0	100.9 ± 0.7	100.4 ± 0.8	99.2 ± 2.0
	FDA	98.9 ± 1.0	99.5 ± 0.8	100.0 ± 0.3	99.0 ± 1.2	96.8 ± 3.1

Mean ± S.D., SAT: Saturation

図6 頸動脈血 PaO₂

1) 頸動脈血酸素分圧 (図6)

頸動脈血の PaO₂ は, WB 群では, 術前値は 154 ± 26 mmHg で, 灌流前15分では 128.4 ± 2.4 mmHg であった. この値は, 灌流開始で増加し, 灌流後15分では 244.6 ± 5.7 mmHg となり, 45分後が最高で 295.5 ± 51.3 mmHg を示し, 75分後では 242.2 ± 35.4 mmHg であった.

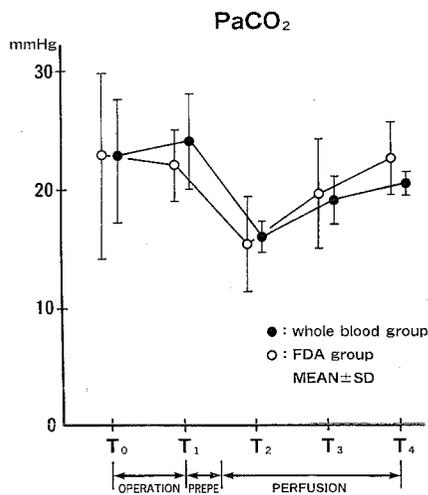
一方, FDA 群の術前値は 191.6 ± 13.0 mmHg で, 以後のそれぞれの測定時点での値は, 141.0 ± 22.0 mmHg, 209.0 ± 11.5 mmHg, 334.9 ± 51.3 mmHg, 261.2 ± 60.0 mmHg であった. FDA 群も WB 群と同様に, 灌流後は術前値を上まわり, 灌流後45分の値が最高であった.

2) 頸動脈血炭酸ガス分圧 (図7)

頸動脈血の PaCO₂ は, WB 群では 23.9 ± 4.8 mmHg で, 以後, 灌流後15分を除いては, ほぼ一定の値を保っていた. 即ち灌流前15分では, 24.1 ± 4.0 mmHg で, 灌流後45分, 75分では, 19.3 ± 2.0 mmHg, 20.4 ± 1.0 mmHg であった.

FDA 群でも同様の現象が認められ, 術前値は 23.5 ± 7.6 mmHg で, それ以降は 21.0 ± 3.0 mmHg, 15.6 ± 3.8 mmHg, 19.7 ± 4.6 mmHg, 22.6 ± 3.3 mmHg を示した.

3) 頸動脈血酸素飽和度

図7 頸動脈血 PaCO₂

酸素飽和度は, WB 群, FDA 群とも実験の全経過を通じて, 100% 近くを示していた. WB 群では, 術前値 98.6 ± 0.6%, 灌流前15分では 99.4 ± 0.0%, 灌流後はそれぞれ, 100.9 ± 0.7%, 100.4 ± 0.8%, 99.2 ± 2.0% を示している.

FDA 群では, 術前値 98.9 ± 1.0% で, 灌流前15分では 99.5 ± 0.8%, 灌流後はそれぞれ 100.0 ± 0.3%, 99.0 ± 1.2%, 96.8 ± 3.1% を示した. FDA 群, WB 群とも灌流後75分の値が最低を示した.

4) 小括

頸動脈 PaO₂ は, WB 群, FDA 群とも, 灌流後の値が, 術前値を上まわり, それぞれ, 灌流後45分の値が最高を示した. また, 灌流後の値は, それぞれの時点において, FDA 群の方が WB 群を軽度上まわっていた.

頸動脈血 PaCO₂ は, 両群とも灌流後15分の値を除いては 20 mmHg 前後を示し, 一定であった.

頸動脈血酸素飽和度は, 両群とも全経過を通して 100% 前後を示し, 良好な値と思われた.

4. 一般血液検査

1) 血色素量 (Hb) (表4)

術前の Hb は, WB 群では 12.4 ± 1.8 g/dl で FDA 群では 14.1 ± 1.4 g/dl であった.

WB 群は灌流後, 若干の減少を示したが, 全経過を通して 10 g/dl 台で一定であった. 一方, FDA 群では, 灌流後, FDA により血液希釈され Hb は

表4 血色素量並びにヘマトクリット測定結果

		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Hb	WB	13.8 ± 0.8	12.8 ± 1.4	12.0 ± 0.8	11.6 ± 1.4	11.7 ± 1.7
	FDA	14.1 ± 1.3	13.6 ± 0.4	6.0 ± 1.1	6.0 ± 0.6	6.3 ± 1.3
Ht	WB	39.3 ± 5.2	37.8 ± 3.7	35.8 ± 2.6	35.0 ± 4.0	32.7 ± 7.0
	FDA	42.8 ± 3.6	41.0 ± 1.5	19.1 ± 3.4	20.6 ± 2.8	19.1 ± 4.4

Hb : Hemoglobin, Ht : Hematocrit.

(Mean ± S.D.)

減少し、全経過を通して、6g/dl 前後で一定であった。

2) ヘマトクリット値 (Ht) (表4)

術前の Ht は、WB 群では37.5 ± 6.3%で、FDA 群では42.2 ± 4.4%であった。

WB 群は灌流後、30%前後を維持していたが、一方、FDA 群は、Hb と同様に FDA による血液希釈で、全経過を通して18%前後であった。

3) 赤血球数 (RBC) (図8)

術前の RBC は、WB 群では539.2 ± 112.4万で、FDA 群では、574.0 ± 55.7万であった。

灌流後、WB 群では若干の減少を示したが、FDA 群では300万前後に血液希釈されていた。

4) 白血球数 (図9)

術前値は、WB 群では8,350 ± 2,530, FDA 群で

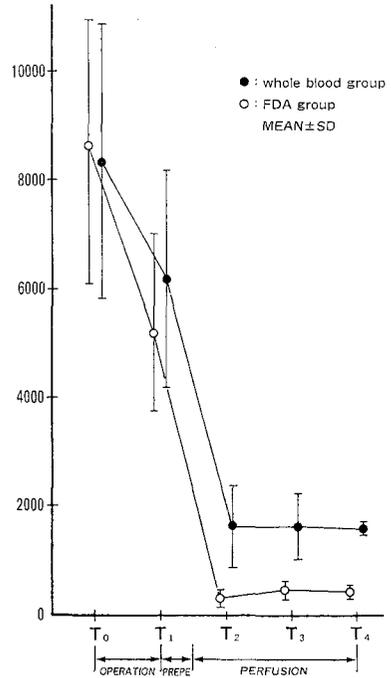


図9 白血球数

は8,620 ± 2,505であった。灌流後、両群とも著明な減少を示し、WB 群では、術前値の20%前後となり、灌流直後の減少が、そのまま全経過を通してほぼ一定であった。

FDA 群では、術前値の5%前後まで減少し300~500の値で、極端な減少であった。

5) 小括

Hb は、WB 群では、灌流後10gr/dl 前後で、FDA 群では6gr/dl 前後で一定であった。WB 群は、FDA 群の約1.6倍の血色素量であった。Ht は、灌流後、WB 群は30%前後で、FDA 群では18%前後で、これも、WB 群は FDA 群の約1.6倍であった。

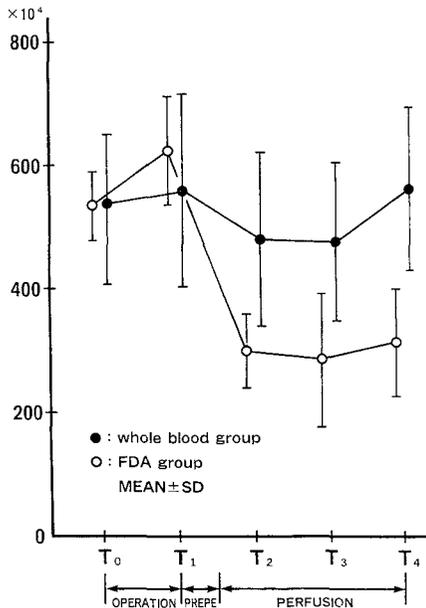


図8 赤血球数

赤血球数は、Hb, Htと同様に、FDAによる血液希釈分だけ減少を示した。一方、白血球数は、灌流後、WB群、FDA群とも著明な減少を示しているが、FDA群では、術前値の5%前後と極端な減少であった。これは血液希釈だけでは、説明できなかった。

考 察

Hill⁷⁾らが、1972年にはじめて外傷性急性呼吸不全に対し、補助循環による治療を行なつて以来、近年、補助循環に対する研究や、臨床成功例が報告されている¹⁾⁻³⁾⁷⁾⁻¹⁰⁾。

この補助循環は、レスピレーターやPEEPを含む、あらゆる内科的治療に反応しない、重度の急性呼吸不全患者に対し使用され、人工肺を使った体外循環で一時的に呼吸を補助し、その間に傷害された肺の回復を期待し、患者に生存の機会を与えようとするものである。患者の肺のかわりに、ガス交換を行なうための人工肺として、膜型肺が使用されるので、この方法はextracorporeal membrane oxygenation (ECMO)と呼ばれている。

ECMOの適応としては1974年にアメリカのNational Heart and Lung Institute (NHLI)は、(表5)のものをあげている¹¹⁾。しかし、ECMOの使用にても重度急性呼吸不全の救命率はいまだ低く¹⁰⁾、合併症とくに出血傾向のために、死亡することが多い³⁾⁴⁾。

著者は、このECMOにミドリ十字社で、開発されたFluosol-PA (FDA)¹²⁾を使用し、その場合の血液凝固線溶系の変動、血小板機能の変動を調べることを主たる目的として本実験を行なつた。尚、血行動態の変動、血液ガス分析も併せて調べた。

酸素運搬物質Perfluorochemicals (PFCと略す)の研究は、1966年Clarkら¹³⁾に始まり、続いて、Sloviter⁵⁾が乳化したPFCでラットの脳灌流を行ない、その酸素供給能の優れていることを証明した。更に1968年Geyere¹⁴⁾は、PFCの一種であるPefluorotributylamine (FC43)でラットの全血交換後、ラットを8時間生存させた。これらに続き、最近、人工血液としてのPFCに関して種々の報告がなされている¹⁵⁾。

表5 Natiolal Heart and Lung Institute (NHLI)が定めているECMOによる治療の基準

-
1. Rapid entry (機械呼吸を含む最善の治療にもかかわらず肺機能障害の早い症例に対して)
 - 吸入気酸素濃度 100%
 - 終末呼吸圧 5 cmH₂O (5分間)
 - で PaO₂ < 50 mmHg, PaCO₂ 30~45 mmHg (2時間に3回測定)
 2. Slow entry (積極的な治療を少なくとも48時間受けているにもかかわらず、肺機能の改善がみられない症例に対して)
 - 吸入気酸素濃度 60%
 - 終末呼吸圧 5 cmH₂O (15分間)
 - で PaO₂ ≤ 50 mmHg, PaCO₂ 30~45 mmHg (12時間に6時間ごと3回測定)
- および
- 吸入気酸素濃度 100%
 - 終末呼吸圧 5 cmH₂O (15分間)
- で肺内シャントが30%以上の時
-

本邦では、光野らがPFCの研究を開始し、1970年には、犬を用いて90%の全血交換を行なつたあと数カ月間以上生存させることに成功している¹⁶⁾¹⁷⁾。彼らは、PFCがガス溶解能力、ガス授受速度などの点において、人工血液として必要条件は満たし得ること¹⁸⁾を確認し、毒性など副作用の少ない乳剤を追求した。

こうした研究の結果、光野らとミドリ十字の研究グループは、人工血液としてFluosol-DA (FDA)を開発した¹⁹⁾(表6)。

現在FDAの臨床応用としては、①外傷による大出血、②消化管大出血、③大出血が予想される手術、④体外循環のPFCによる無血充填、⑤全血交換(劇症肝炎等)、⑥臓器移植保存、⑦一酸化炭素中毒の救命、⑧臓器灌流による臓器機能、ホルモン化学物質の副作用に関する研究が考えられている¹⁹⁾。

光野ら¹⁹⁾は、FDAの副作用を調べる目的で、臨床応用を前提として、FDAをサルに使用した。その時の血液凝固線溶系への影響については、FDAは骨髄機能の障害を示さず、また赤血球、血小板にも影響をきたさないとしている。更に彼らは、

表6 Fluosol-DAの組成

Fluosol - DA	
Composition of Stem Emulsion (400 ml)	
FDC (Perfluorodecalin)	17.5W/V%
FTPA (Perfluorotripropylamine)	7.5W/V%
Pluronic F 68	3.4W/V%
Yolk Phospholipids	0.5W/V%
Glycerol	1.0W/V%
Annex Solution-C and -H	
Annex Solution-C (30 ml)	
KCl	0.445W/V%
NaHCO ₃	2.80W/V%
Annex Solution-H (70ml)	
NaCl	3.43W/V%
CaCl ₂	0.200W/V%
MgCl ₂	0.109W/V%
Glucose	0.774W/V%
HES	21.44 W/V%

その後の報告²⁰⁾で、FDAはトロンボエラストグラムで、凝血時間との間に相関があるといわれている。γ+K値において、また、凝血塊あるいはフィブリン塊の強靱度を反映するといわれている。Ma値においても正常範囲内にあることを示している。そして、血小板も変化せず、これらによりFDAによつて血液凝固線溶系は影響されないと結論している。

しかし塚田²¹⁾は、FDAの血液凝固系に及ぼす影響については、報告が少ないことを指摘し、彼は犬の出血性ショック時にFDAを用い、その場合のFDAの血液凝固系に及ぼす影響について、全血、低分子デキストランと比較検討している。

このFDAを用いた体外循環の実験的研究については、奥山²²⁾、安達²³⁾らの報告がみられ、良好な結果を得ている。教室の上辻⁶⁾は、希釈体外循環の希釈液としてFDAを用い、Lactec Ringer Solutionを用いた場合との比較検討を実験的に行ない、FDAの有効性を示している。しかし、上辻は更に凝血学的検討を要す旨、述べている。尚著者の実験では、静脈一動脈を用いたが、ECMOの灌流方法については(i)動脈一静脈灌流、(ii)静脈一動脈灌流、(iii)(i)と(ii)の併用の3つ

があり、動脈一静脈灌流は殆ど実際上の応用価値はないとされ²⁴⁾、(ii)(iii)については、それぞれに優劣が議論されている^{24)~35)}。著者の実験では静脈一動脈灌流を用い、送血回路はMcEnary³⁵⁾の方法と同様、大腿動脈よりカニューレシオンを大動脈起始部まで挿入した。

体外循環における血小板の減少の原因について、Miekeら³⁶⁾は⁵¹Crで標識した血小板を用いた研究で、灌流開始直後の急激な減少は、肝の一時的な捕捉によるもので、その後の減少は異物表面への粘着、凝集によるものとしている。ただ、Kolobow肺そのものは、膜面がsmoothなsilicone rubberのため、血球成分や微小血栓の付着も少なく³⁴⁰⁾⁴¹⁾、現在ECMOで多く使用されているが、生駒ら⁴²⁾の走査電子顕微鏡を用いた、膜型肺膜面の血球付着の観察では、膜面での血球付着は認められないと報告している。

また、血小板凝集能の低下については、ヘパリンの投与によるものだけでなく³⁷⁾、血小板の貯蔵と膜の異常によるとする意見や³⁸⁾、血小板の容積からみて、血小板機能の強い大きい、血小板の減少が機能低下に関係しているという意見もある³⁹⁾。Prangerら⁴³⁾の膜型肺を用いた実験では血小板は灌流開始直後の5分以内に、急激に減少し、その後、幾分回復するも、灌流中は、術前値の $55.5 \pm 3.54\%$ にはほぼ一定していたと報告している。生駒ら⁴²⁾も同様の報告を行なっている。

著者の実験でも、WB群、FDA群とも、灌流後、血小板は減少し、とくに灌流直後の15分値が最低であった。その後、灌流の時間的経過とともに、幾分増加しているが、灌流後75分の血小板数は、両群とも術前値の25%前後であり、Prangerら⁴³⁾に比して減少は著明なるも、両群間に著明な差は認められなかつた。

血小板機能検査に関しては、種々の方法があるが⁴⁴⁾、今回の実験では $ADP 10^{-4}M$ による血小板凝集能を調べた⁴⁵⁾⁴⁶⁾。著者と同様にADPを用いたPrangerら⁴³⁾の、膜型肺を使用した体外循環下での血小板凝集能検査では、血小板凝集能は灌流直後に急激に低下するものの、その後、若干増加し、 $23.5 \pm 2.12\%$ を維持したとしている。生駒ら⁴²⁾は、

ADP 2×10^{-7} M, コラーゲンをを用いた実験を行ない, ADPでは, 血小板凝集能は灌流直後に10%以下に下がり, それが灌流中, 続いていたと報告している。

著者の実験では, WB群は灌流直後に, $34.1 \pm 1.8\%$ に低下し, その後30%前後で維持されていた。FDA群も, ほぼWB群に近値を示し, FDAが全血に比し, より強く凝集能低下を惹起させるとは認め得なかつた。

フィブリノーゲンについては, 体外循環の開始とともに, フィブリノーゲンを含む, いくつかの凝固因子が, 回路内に吸着されるため⁴⁷⁾⁴⁸⁾, 体外循環後, 早期に減少する⁴⁹⁾。しかし, 吸着に対する反応として, 生成が活発になり数時間で回復するとされている⁵⁰⁾⁵¹⁾。

中山⁵²⁾は犬を用いたECMOの実験で, Bartlettら⁵¹⁾と同様, フィブリノーゲン値には, 灌流後変動はなかつたと報告している。

著者の実験においては, WB群では, 灌流後フィブリノーゲン値は, 術前値の67%前後に減少していたが, FDA群の減少は, これよりはるかに著明で, 30%前後まで減少している。しかし, このFDA群の減少は, FDAによる血液希釈を考慮する必要があると思われた。

FDPはFibrin Degradation Productの略で, 何らかのひき金による凝固系の活性により, 微小血栓が形成され, 次いでおこる線溶系活性化の結果生じたフィブリン分解産物のことである。体外循環中は, 血小板は減少し血小板凝集能は抑制され, プラスミンは量的質的な変化をうけ増量し, 線溶系が活性化されFDPは増えるとされている⁵³⁾。

著者の実験でも, 灌流開始後, FDPは増加傾向を示しているが, それが, FDA群よりWB群の方にむしろ顕著であり, FDAが線溶系に悪影響を及ぼすということは指摘し得なかつた。

体外循環早期に白血球数が減少するという事実については, 多くの報告があるが, 教室の里村⁵⁴⁾のbubble oxygenatorを用いた体外循環では, 白血球数は灌流後, 術前値の30~40%に減少している。

著者の実験では, 里村よりも, より著明に減少

し, WB群で術前値の20%前後になつた。FDA群では, WB群より著明で術前値の5%前後でFDAによる血液希釈だけでは説明ができなかつた。赤血球数は, WB群では, 灌流後ほぼ術前値を維持し, FDA群は血液希積分だけ減少していた。

血行動態については, 平均動脈圧は, 両群とも, 灌流開始直後, 80mmHg前後に低下し, 灌流の時間的経過とともに, 漸時, 低下の傾向を示しているが, 両群間に差は認めなかつた。脈圧については, 灌流後, FDA群の方が, 術前値をよりよく維持し得た。中心静脈圧は, 両群とも灌流中, 術前値をよく維持できた。以上, 血行動態については, WB群とFDA群との間に差を認めず, FDAが循環動態に変動を来さないことが示された。

また血液ガス分析では, 灌流後, 両群ともPaO₂が200~300mmHgの値を維持でき, FDAの十分な酸素運搬能を示していた。更に, PaCO₂も, WB群とFDA群は, ほぼ同値であつた。

結 論

ECMOの回路内充填液としてFDA (Fluosol-DA)を使用し, その時の凝血学的変動を, 全血を使用した場合を対照として, 実験的に調べた。また, 併せて, 血行動態, 血液ガス分析の検討も行なつた。これらより下記の結果を得た。

1) 血小板数は灌流直後, WB群, FDA群とも5万前後に減少し, これは術前値の19%前後に相当し, 以降, 両群とも若干の増加傾向を示したが, 両群間に差を認めなかつた。

2) 血小板凝集能は, 灌流後, WB群, FDA群とも減少し, 灌流の時間的経過とともに, 更に若干, 減少した。これらの経過に伴う実験結果は両群とも近値を示した。

3) フィブリノーゲン値は, 灌流後, WB群は, 術前値の60~70%で, FDA群は30%前後であつた。しかし, これについては, FDAによる血液希釈を考慮すると, 両群間の差は認め得なかつた。

4) FDP値については, WB群の方が, FDA群より幾分高値を示した。

5) 血行動態, 血液ガス分析において, FDAは全血と同様の結果を示し, 人工血液としての酸素

運搬能, 循環動態維持は十分示された。

6) 以上の結果より, FDA は, 血液凝固線溶系に, 変動を示すことなく, その本来の作用である酸素運搬能を示すことが示された。

稿を終るにあたり, 終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜わった恩師織畑秀夫教授に深甚の謝意を捧げるとともに, ご懇切なるご教示, ご鞭撻を頂いた倉光秀磨助教授, 鈴木 忠講師に心から感謝の意を表します。実験に際し, ご助言, ご協力下さった教室の上辻祥隆先生, 洲上知昭先生および本学付属日本心臓血圧研究所の方々, 中央検査部血液部の諸姉に心から御礼申し上げます。

(なお本研究の要旨は, 東京女子医科大学学会第247回例会において発表した。)

文 献

- 1) Hill, J.D., J.L. Ratliff, et al.: Prognostic factors in the treatment of acute respiratory insufficiency with long term extracorporeal oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 68 905 (1974)
- 2) Kolobow, T., E.W. Stool, et al.: Acute, respiratory failure: Survival following ten days' support with a membrane lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69 947 (1975)
- 3) Zapol, W.M. and J. Qvist: Extracorporeal perfusion for acute respiratory failure: Recent experience with the spiral coil membrane lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69 439 (1975)
- 4) Hill, S.D., M.R. DeLeval, et al.: Acute respiratory insufficiency: Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64 551 (1972)
- 5) Heiden, D., et al.: *J Thorac Cardiovasc Surg* 72 644 (1975)
- 6) 上辻祥隆: 急性呼吸不全に対する希釈体外循環の実験的研究—特に人工血液 (Fluosol-DA) による血液希釈時の灌流効果. *東女医大誌* 51 1347 (1981)
- 7) Hill, J.D., T.G. O'Brien, J.J. Muray, et al.: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute posttraumatic respiratory failure (shock lung syndrome). *N Engl J Med* 286 629 (1972)
- 8) Zapol, W.M.: Membrane lung perfusion for acute respiratory failure. *Surg Clin North Am* 55 603 (1975)
- 9) Gille, J.P. and A. Bagnewski: Ten years of use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in treatment of acute respiratory insufficiency (ARI). *Trans Am Soc Art Intern Organs* 5 29 (1976)
- 10) Hicks, R.E., T.R. Kiney, et al.: Successful treatment of varicella pneumonia with prolonged extracorporeal membrane oxygenation in a child with leukemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64 551~562 (1972)
- 11) 神原 仟・監: 今日の臨床外科, 第18巻メディカルレビュー社, 東京 (1980) 195頁
- 12) The Green Cross Corp: Fluosol-DA for pre-clinical experiments with animals as a candidate for erythrocyte substitution in circulation replacement. Technical Information Ser. No. 4. Osaka (1976) 26
- 13) Clark, LrC. Jr., Gollan: Survival of mammals breathing organic liquid equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 152 1755 (1967)
- 14) Geyer, R.P., R.C. Monroe and K. Taylor: Survival of rats having cells totally replaced with emulsified fluorocarbon. *Fed Proc* 27 384 (1968)
- 15) Clark LrC. Jr., S. Kaplan and F. Becattini: The physiology of synthetic blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 60 757 (1970)
- 16) 光野孝雄・他: 人工血液としての Fluorocarbon emulsion. *医学のあゆみ* 75 637 (1970)
- 17) 大柳治正・他: フルオロカーボン乳剤を利用した犬における交換輸血について—ガス運搬能とその機構について. *外科* 33 1085 (1971)
- 18) Ohyanagi, H. et al.: Kinetic studies of oxygen and carbon dioxide transport into or from perfluorochemical particles. *Artif Organs* 2 (Suppl) 90 (1978)
- 19) 光野孝雄・他: 人工血液—血液ガス運搬体としての PFC 乳剤. *医学のあゆみ* 105 553 (1978)
- 20) 大柳治正: 人工血液. 第20回日本医学会総会シンポジウム医用高分子, 東京 (1979)
- 21) 塚田静男: 人工血液 Fluosol-DA の出血ショック時の血液凝固線溶系に及ぼす影響. *麻酔* 28 929 (1979)
- 22) 奥山 孝: 人工血液使用による体外循環の研究. *日外会誌* 81 1412 (1980)
- 23) 安達盛次・他: 人工血液の体外循環への応用. *人工臓器* 9 621 (1980)
- 24) 友沢尚文: 急性呼吸不全に対する補助循環の実験的研究—とくに灌流中および直後の血行動態について. *日外宝* 48 205 (1979)
- 25) 岩 喬: 膜型人工肺による重症急性呼吸不全の治療. *日本胸疾会誌* 16 883 (1978)
- 26) Zapol, W.M., H. Pontoppidan, et al.: Clinical membrane lung support for acute respiratory insufficiency. *Trans Am Soc Artif*

- Intern Organs 18 553 (1979)
- 27) **Depp, D.A. and R.K. Hughes:** Venovenous perfusion with a membrane oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 62 658 (1971)
 - 28) 吳 大順: Artificial oxygenation. 呼と吸 24 395 (1976)
 - 29) **Eberhalt, R.C., M. Lamy, et al.:** Hemodynamic aspect of prolonged extracorporeal oxygenation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 20 491 (1974)
 - 30) 松田光彦: 急性呼吸不全における体外循環時の酸素分配について. 日外宝 482 134 (1979)
 - 31) **Galletti, P.M.:** Experimental heart-lung bypass and assisted circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 11 312 (1969)
 - 32) **Hill, J.D., M.R. Leval, et al.:** Clinical prolonged extracorporeal circulation for respiratory insufficiency. Hematological effects. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 18 546 (1972)
 - 33) **Soeter, J.R., J.T. Smith, et al.:** Distribution of oxygenated blood in femoral and branchial artery perfusion during vasoarterial bypass in primates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 65 825 (1973)
 - 34) **Esato, K., R. Richards, et al.:** Distribution of oxygenated blood in experimental perfusion via the femoral and carotid arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69 467 (1975)
 - 35) **McEnary, M.T., W.M. Zapol, et al.:** Canulation of proximal aorta during long term membrane lung perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70 631 (1975)
 - 36) **Deval M., J.D. Hill, C.H. Mieke, et al.:** Platelet kinetics during extracorporeal circulation. *Trans Am Soc Intern Organs* 18 355 (1972)
 - 37) **Wallace, H.W., et al.:** The contribution of antocoagulants to platelet dysfunction with extracorporeal circulation. *Antocoagulant to platelet dysfunction with extracorporeal. Circulation* 72 735 (1976)
 - 38) **Friedenberg, W.R., W.O. Myers, et al.:** Platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 25 298 (1978)
 - 39) **Lanfer, N., G. Merin, et al.:** The influence of cardiopulmonary bypass on the size of human platelets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70 727 (1975)
 - 40) **White, J.J., H.G. Andrews, et al.:** Prolonged respiratory support in newborn infants with a membrane oxygenator. *Surgery* 70 288 (1971)
 - 41) **Bartlett, R.H., A.B. Gazzaniga, et al.:** Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure — Experience in 28 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73 375 (1977)
 - 42) 生駒静正・他: 膜型肺を用いた長時間灌流における血液学的検討. 人工臓器 8 63 (1979)
 - 43) **Pranger, R.L. M.D., et al.:** Improved tissue perfusion (PO₂ histograms) in extracorporeal circulation using membrane instead of bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79 513 (1980)
 - 44) 山崎博男: 血小板機能検査法. 臨床検査 24 1403 (1980)
 - 45) 松野一彦・他: 血小板凝集計. 臨床検査 24 1452 (1980)
 - 46) 三品頼甫: 血小板凝集能. *Blood Vessels* 7 523 (1976~7)
 - 47) **Vroman, L., et al.:** Interactions among human blood proteins at interfaces. *Fed Proc* 30 1494 (1971)
 - 48) **Madras, P.N., et al.:** Dynamics of thrombus formation. *Fed Proc* 30 1665 (1971)
 - 49) **Grans, H., et al.:** Problems in hemostasis during open heart surgery. Changes in fibrinogen concentration during and after cardiopulmonary bypass with particular reference to the effect of heparin in neutralization of fibrinogen. *Surgery* 62 292 (1967)
 - 50) **Fong, S.W., et al.:** Changes in coagulation and platelet function during prolonged extracorporeal circulation in sheep and man. *Trans Am Soc Int Organs* 20 536 (1974)
 - 51) **Bartlett, R.H., N.E. Burns, et al.:** Prolonged partial veno-arterial bypass: Physiologic, biochemical and hematological responses. *Surg Foun* 23 178 (1972)
 - 52) 中山富太: 急性呼吸不全に対する膜型人工肺 (Landé-Edwards) による長期補助循環の実験的研究. 日外宝 47 182 (1978)
 - 53) **Grans, H., et al.:** Problems in hemostasis during open-heart surgery. VIII. On the in vivo turnover rate of plasminogen activator after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 62 292 (1967)
 - 54) 里村立志: 急性呼吸不全に対する補助循環の実験的研究 — とくに送血部の異なる静脈—動脈灌流法の比較. 東女医大誌 51 322 (1981)
 - 55) **Sloviter, H.A., et al.:** Erythrocyte substitute for perfusion of brain. *Nature* 216 458 (1967)