

ECMO 至適バイパス量の実験的研究

— 腎への影響の観点から —

岡山大学医学部第二外科学教室 (指導: 寺本 滋教授)

山 田 眞 人

(平成4年8月19日受稿)

Key words: ECMO, V-A バイパス, バイパス量, 腎動脈血流量,
レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系ホルモン

緒 言

重症呼吸不全に対する治療法の一つ Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) は, Bartlett¹⁾²⁾³⁾らの努力, さらに Gattinoni⁴⁾らによる ECMO 中の新しい呼吸管理理論等により成績は向上した。成人においてはなお器質的呼吸器荒廃や合併する循環不全などの克服を要するが, 可逆的肺病変の多い新生児期においては治療法として確立されつつある。しかし現在なお創部出血, 頭蓋内出血, 腎障害等の ECMO 施行による重篤な合併症発生例もみられる。これら頭蓋内出血や腎障害の発生病態を解明し合併症を未然に予防できれば新生児 ECMO の成績を一層向上させようものと思われる。頭蓋内出血は高血圧に起因するものと思われ, これには ECMO の腎に及ぼす影響が少なからず関与している可能性が高いと判断し, 新生児 ECMO の大部分の症例に用いられる Venoarterial Bypass (VAB) 方式に安定したガス交換が得られる外部灌流型膜型肺を用いた部分体外循環を施行し, 腎に及ぼす影響, 特にレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系ホルモンの変化から ECMO 至適バイパス量について検討した。

対象と方法

体重 9—15kg, 平均 11.8 ± 1.9 (mean \pm SD) kgの雑種成犬15頭を用い以下の実験を行った。ketamine hydrochloride 10 mg/kg 筋注, pentobarbital sodium 20mg/kg 静注の全身麻酔

下に気管内挿管し pancronium bromide 1 mg 静注による筋弛緩後, 従量式人工呼吸器 Harvard 社製 Model 607を用い, 1回換気量20ml/kg, 呼吸数15回/分, FiO_2 0.33の換気状態にて VAB 開始前の状態を得た。VAB 施行時では FiO_2 0.25, 1回換気量20ml/kg, 呼吸数10回/分以下に徐々に変化させ, $PaCO_2$ を40mmHg 前後になるように調節した。開胸後は終末呼気陽圧 positive end-expiratory pressure (PEEP) 5 cm H_2O を維持した。

VAB は胸骨縦切開, 経右房の上下大静脈カニューレーションによる落差脱血 (24—28 F カニューーラ), 上行大動脈送血 (4.5mm カニューーラ) の one pump system とした。人工心肺装置は泉工医科社製 roller pump 及び Dideco 社製 D701 MASTERFLO 34 (膜面積0.34M², 外部灌流型) を用い, 回路内は heparin 加全血にて充填した。VAB 流量は VAB 開始前の心拍出量の20% (20%群; n = 5), 40% (40%群; n = 5) 及び60% (60%群; n = 5) とした。血行動態及び軽度呼吸不全状態の安定を得, 以下の諸量を VAB 開始前 (前値), 開始後1時間目 (1時間値) 及び2時間目 (2時間値) に測定した。尚, VAB 中は右房平均圧 (mRA) を一定となるよう維持し, その低下に対しては輸液, 輸血を行った。膜型肺の条件は, FiO_2 0.8, V/Q=1.0に固定した。

1. 血行動態に関する諸量; 血行動態測定には右大腿静脈より Edwards 社製 Model 93—132—5 F Swan-Ganz thermodilution cardiac

output catheter を肺動脈まで挿入し, mRA (mmHg), 肺動脈平均圧 (mPA; mmHg) 及び, Edwards 社製 9520A cardiac output computer を使用して心拍出量 (C. O.; l/min) を測定した。又, 右大腿動脈より 7F catheter を挿入し, 心拍数 (HR; beats/min) と大動脈収縮期圧 (AoS; mmHg) を測定した。圧測定はトランスデューサーにより三栄測器社製ポリグラフに記録して計測し, HR も圧波形より測定した。さらに, 左大腿静脈より輸液用及び採血用 catheter を下大静脈まで挿入した。

2. 腎血流及び腎機能に関する諸量; 腎動脈血流量 (RF; ml/min) は, 右腰部斜切開により腎門部を露出し, 右腎動脈に腎動脈圧測定用 catheter 及び電磁血流量プローベを装着し, Transonic System 社製 T-201 two channel blood flow meter を使用して測定した。尿量 (ml/h) は, 下腹部縦切開により膀胱を露出し 12F バルーンカテーテルを留置し, 直接法で測定した。BUN (mg/ml), クレアチニン (Cr; mg/ml) は日立製作所社製生化学自動分析器 736-60E を使用し測定した。

3. レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系ホルモン (R-A-A 系ホルモン): エピネフリン (E; ng/ml) 及びノルエピネフリン (NE; ng/ml) は, 高速クロマトグラフィートリヒドロチンインドール法にて測定した。血漿レニン活性 (PRA; ng/ml/h) は, RIA 固相法にて, アルドステロン (Ald; ng/dl) は, RIA 二抗体法にて測定した。また, アンギオテンシン I (An

I; pg/ml) は, RIA ビーズ固相法にて, アンギオテンシン II (An II; pg/ml) は, デキストランチャコール法にて測定した。

4. 血液生化学検査; 日立製作所社製生化学自動分析器 736-60E を使用し GOT (IU/l), GPT (IU/l), ALP (IU/l), LAP (IU/l), LDH (IU/l), 総蛋白 (TP; g/dl), アルブミン (Alb; g/dl) を測定した。乳酸 (Lac; mg/ml) は, UV 法 (紫外部測定法) にて, また, ヘマトクリット値 (Ht; %) は血液ガス分析時の CIBA-Corning 社製 280 blood gas system による測定値を用いた。

5. 血液ガス分析: pH, PO₂ (mmHg), PCO₂ (mmHg) は, CIBA-Corning 社製 280 blood gas system を使用した。

測定結果は, 平均値±標準偏差 (mean±SD) で表示し, 有意差検定には二元配置分散分析法 (two way analysis of variance; two way ANOVA) を用い, 危険率 (p) 5%未満を統計学的有意差とした。

結 果

1. 血行動態変化 (表 1)

HR は前値と 1 時間値及び 2 時間値との間に 20%群では有意差は認められなかったが, 40%群では前値 140±22.8 beats/min に比し 1 時間値及び 2 時間値は, 各々 155±25.7 (p<0.01), 162±18.3 beats/min (p<0.01) と有意な上昇を認め, 60%群でも前値 148±17.2 beats/min に対し各々 180±6.3 (p<0.01), 164±28.0 beats/

表 1 血行動態変化

Bypass flow rate	20%			40%			60%		
	pre	1 hour	2 hours	pre	1 hour	2 hours	pre	1 hour	2 hours
HR (beats/min)	134±14.9	148±16.0 NS	151±11.1 NS	140±22.8	155±25.7 p<0.01	162±18.3 p<0.01	148±17.2	180±6.3 p<0.01	164±28.0 p<0.01
AoS (mmHg)	117.6±8.2	106.4±10.6 NS	109.6±8.9 NS	107.2±12.9	100±11.3 NS	104.8±11.1 NS	118.4±16.1	117.6±20.0 NS	122.8±14.8 NS
mRA (mmHg)	2.6±1.2	2.1±1.1 NS	2.3±1.4 NS	4.2±0.7	4±1.4 NS	4.3±1.1 NS	3.8±0.7	3.0±0.9 NS	3.2±0.7 NS
mPA (mmHg)	15.8±2.3	13.6±2.1 p<0.01	15.6±1.2 NS p<0.01*	17.2±4.1	13.4±2.2 p<0.05	16.8±4.2 NS p<0.05*	14.4±2.7	11.8±2.0 p<0.01	15.6±2.6 NS p<0.01*
C. O. (l/min)	1.7±0.28	1.34±0.16 p<0.01	1.24±0.16 p<0.01	1.66±0.28	1.07±0.25 p<0.01	1.02±0.21 p<0.01	1.32±0.19	0.69±0.21 p<0.01	0.73±0.28 p<0.01

無印は前値との有意差を示す *印は 1 時間値との有意差を示す

min ($p < 0.01$) と有意な上昇を認めた。

AoS, mRA においては20%群, 40%群及び60%群とも前値に比し1時間値, 2時間値とも有意な差は認められなかった。

mPA は1時間値において各群とも前値に比し有意な低下を認めた。そして2時間値においては各群とも各々の1時間値に比し有意な上昇を

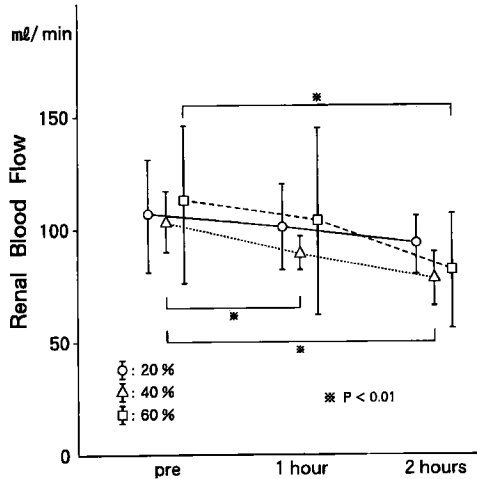


図1 腎動脈血流量 (RF) の変化
60%群2時間値, 40%群1時間値, 2時間値が有意に減少した

認め前値に復した。

C. O. は各群とも前値に比して1時間値, 2時間値ともに著明な低下を認めた。

2. 腎血流及び腎機能変化

RF (図1) は, 20%群では前値, 1時間値及び2時間値は各々, 106.4 ± 25.3 , 101.8 ± 18.4 , 95.6 ± 13.3 ml/min と有意な変化を認めなかった。40%群では各々 103.6 ± 13.7 , 90.8 ± 7.2 及び 80.0 ± 12.1 ml/min で各々前値との有意差 ($p < 0.01$) 及び1時間値と2時間値との間に有意差 ($p < 0.01$) を認めた。60%群では各々 113.0 ± 34.7 , 104.4 ± 42.2 , 及び 84.0 ± 25.6 ml/min と2時間値において前値に比し有意な ($p < 0.01$) 低下を認めた。

BUN, Cr (表2) においては各群ともに前値と1時間値及び2時間値の間に有意な変化を認めなかった。

又, 尿量は全例で2 ml/kg/h 以上が得られ, 群間及びどの時点でも有意差は認められなかった。

3. R-A-A 系ホルモンの変化 (表3)

E 及び NE は, 20%群, 40%群及び60%群とも群間及びどの時点でも有意な変化は認めなかった。

表2 血液生化学検査結果

Bypass flow rate	20%			40%			60%		
	pre	1 hour	2 hours	pre	1 hour	2 hours	pre	1 hour	2 hours
GOT (IU/l)	34.2 ± 14.3	53.6 ± 20.5 NS	64.6 ± 36.4 NS	21.4 ± 1.4	51.2 ± 14.1 $p < 0.01$	80 ± 24.2 $p < 0.01$ $p < 0.01^*$	47.4 ± 11.6	70.4 ± 36.3 NS	83 ± 46.3 NS
GPT (IU/l)	27.2 ± 11.4	31.8 ± 24.8 NS	43.8 ± 39.9 NS	16.8 ± 2.8	10.2 ± 4.1 $p < 0.05$	9 ± 4.8 $p < 0.05$	22.6 ± 11.6	15.4 ± 11.7 NS	18.4 ± 13.5 NS
ALP (IU/l)	15.4 ± 10.7	19.4 ± 9.7 NS	18.4 ± 12.9 NS	6.4 ± 5.6	8.6 ± 2.2 NS	5.6 ± 2.1 NS	13.6 ± 11.2	6.2 ± 2.6 NS	4.6 ± 2.6 NS
LAP (IU/l)	10.8 ± 6.0	5.2 ± 2.3 NS	5.2 ± 2.2 NS	6.0 ± 1.4	5.6 ± 1.4 NS	4.2 ± 1.5 NS	7.4 ± 6.7	4.0 ± 1.3 NS	3.6 ± 0.5 NS
LDH (IU/l)	217.4 ± 180.9	309 ± 155.1 NS	272.6 ± 77.5 NS	139.2 ± 15.6	156 ± 85.7 NS	214 ± 145.2 NS	239.8 ± 144.6	595.8 ± 340.4 $p < 0.01$	691.8 ± 242.3 $p < 0.01$
TP (g/dl)	5.46 ± 0.56	4.28 ± 0.45 $p < 0.01$	3.96 ± 0.67 $p < 0.01$	6.0 ± 0.4	5.1 ± 0.6 NS	4.9 ± 0.7 NS	5.5 ± 0.82	5.85 ± 1.53 NS	4.82 ± 1.01 NS
Alb (g/dl)	1.62 ± 0.21	1.14 ± 0.19 $p < 0.01$	1.04 ± 0.22 $p < 0.01$	1.58 ± 0.07	1.14 ± 0.05 $p < 0.01$	1.1 ± 0.14 $p < 0.01$	1.64 ± 0.23	1.35 ± 0.27 $p < 0.05$	1.15 ± 0.26 $p < 0.05$
BUN (mg/dl)	19.3 ± 3.1	18.2 ± 1.9 NS	18.6 ± 2.4 NS	15.7 ± 3.6	15.9 ± 1.9 NS	15.9 ± 1.9 NS	20.6 ± 3.7	21.7 ± 0.6 NS	23.9 ± 0.8 NS
Cr (mg/dl)	0.86 ± 0.13	0.78 ± 0.12 NS	0.8 ± 0.10 NS	0.82 ± 0.04	0.76 ± 0.05 NS	0.76 ± 0.08 NS	0.8 ± 0.19	0.84 ± 0.19 NS	0.8 ± 0.14 NS
Lac (mg/dl)	19.8 ± 9.9	23.9 ± 5.5 NS	30.9 ± 6.4 $p < 0.01$	11.5 ± 3.7	21.8 ± 4.7 $p < 0.01$	22.7 ± 8.3 $p < 0.01$	20.7 ± 6.0	34.7 ± 8.2 $p < 0.01$	37.5 ± 8.9 $p < 0.01$

BUN, クレアチンを含む

無印は前値との有意差を示す *印は1時間値との有意差を示す

表3 レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系ホルモンの変化

Bypass flow rate	20%			40%			60%		
	pre	1 hour	2 hours	pre	1 hour	2 hours	pre	1 hour	2 hours
Epinephrine (ng/ml)	0.088±0.077	0.072±0.068 NS	0.070±0.043 NS	0.062±0.027	0.148±0.118 NS	0.248±0.235 NS	0.192±0.207	0.086±0.039 NS	0.040±0.040 NS
Norepinephrine (ng/ml)	0.238±0.207	0.142±0.055 NS	0.108±0.040 NS	0.202±0.137	0.172±0.052 NS	0.260±0.176 NS	0.150±0.055	0.136±0.050 NS	0.098±0.022 NS
Plasma Renin Activity (ng/ml/h)	2.94±1.34	4.64±1.20 p<0.01	7.48±2.29 p<0.01 p<0.01*	2.18±0.51	2.0±0.88 NS	3.82±1.66 p<0.01 p<0.01*	1.62±0.98	4.64±2.85 p<0.05	4.34±2.95 p<0.05
Aldosterone (ng/ml)	30.48±23.93	13.76±7.43 NS	15.26±1.19 NS	10.66±6.15	11.44±9.01 NS	13.96±10.90 NS	13.52±4.67	10.06±4.75 NS	9.04±6.96 NS
Angiotensin I (pg/ml)	2908±1560	4556±2407 NS	10484±3343 p<0.01 p<0.01	4114±1537	4152±2164 NS	6934±4369 NS	2952±2538	6180±3957 p<0.01	8830±4273 p<0.01
Angiotensin II (pg/ml)	272±129	515±486 NS	829±805 NS	263±182	1739±818 p<0.05	4285±2413 p<0.01 p<0.01*	470±388	2228±1710 p<0.05	1839±1408 p<0.05

無印は前値との有意差を示す *印は1時間値との有意差を示す

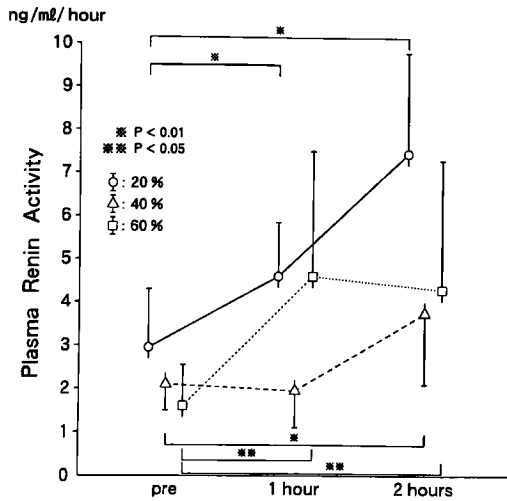


図2 血漿レニン活性の推移
40%群1時間値を除いて各群とも有意に増加した

PRA (図2) は、20%群では前値、1時間値及び2時間値は各々2.94±1.35、4.64±1.21及び7.48±2.29 ng/ml/hと1時間値、2時間値とも前値に比し有意な (p<0.01) 上昇を認め、2時間値は1時間値に比し更に上昇した (p<0.01)。40%群では各々2.18±0.51、2.00±0.88及び3.82±1.66 ng/ml/hで、2時間値のみが前値及び1時間値に比し有意に (p<0.01) 上昇した。また60%群では各々1.62±0.98、4.64±2.85及び4.34±2.95 ng/ml/hで、1時間値、2時間

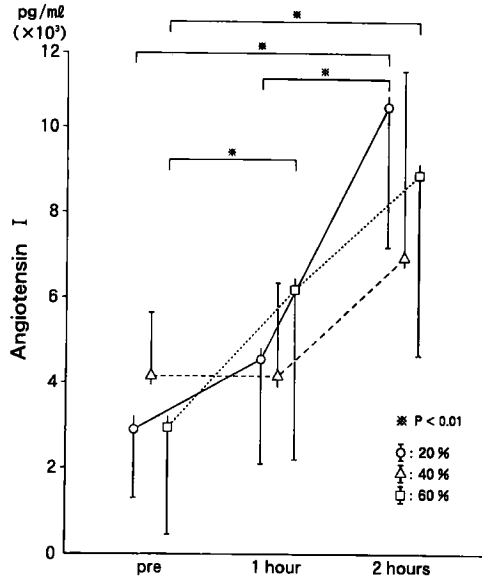


図3 アンギオテンシン I の変化
各群とも増加傾向を示した

値とも前値に比し有意に (p<0.05) 上昇した。
Ald は、20%群、40%群及び60%群で有意な変化は認められなかった。
An I (図3) の、20%群の前値、1時間値及び2時間値は各々2,908±1,560、4,556±2,407及び10,484±3,343 pg/mlで、2時間値は前値及び1時間値に比し有意に (p<0.01) 増加した。また40%群では有意差を認めなかったが、60%群では各々2,952±2,538、6,180±3,957及び

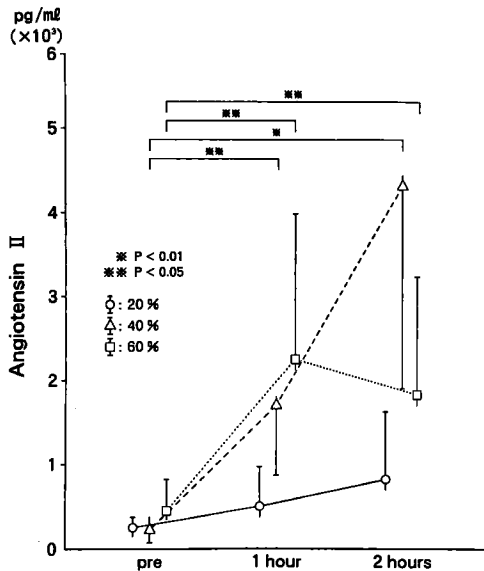


図4 アンギオテンシンIIの変化
40%群, 60%群で有意に増加した

8,830±4,273 pg/mlと1時間値, 2時間値とも前値に比し有意に ($p < 0.01$) 上昇した。

An II (図4) の, 20%群の前値, 1時間値及び2時間値は各々272±129, 515±486及び829±805 pg/mlと有意差を認めなかった。しかし, 40%群では各々263±182, 1,739±818及び4,285±2,413 pg/mlで, 1時間値及び2時間値は前値に比し有意な ($p < 0.01$) 上昇を認めた。60%群でも各々470±388, 2,228±1,710及び1,839±1,408 (pg/ml) で, 前値に比し1時間値, 2時間値とも有意な ($p < 0.05$) 上昇を認めた。

4. 血液生化学検査の変化 (表2)

GOTは20%群, 60%群では有意な変化を認めず40%群で前値に比し1時間値及び2時間値が有意に ($p < 0.01$) 上昇し, また2時間値は1時間値に比しても有意に ($p < 0.01$) 上昇した。

GPTも20%群, 60%群では有意な変化を認めず40%群のみ前値に比し1時間値及び2時間値が有意な ($p < 0.01$) 低下を示した。

ALP, LAPは各群ともどの時点においても有意差は認めなかった。

TPは20%群でのみ前値に比し1時間値及び2時間値が有意な ($p < 0.01$) 低下を認めたが, 40%群, 60%群では有意な変化はなかった。

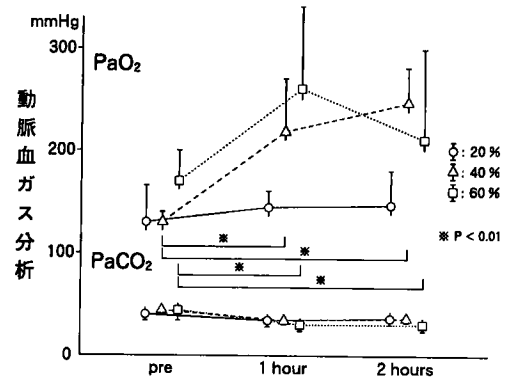


図5 血液ガスの推移

Lacは前値に比し20%群で2時間値が有意に ($p < 0.01$) 上昇し, また40%群では前値に比し1時間値 ($p < 0.01$), 2時間値 ($p < 0.01$) とも有意な上昇を認め, 60%群でも同様に1時間値 ($p < 0.01$), 2時間値 ($p < 0.01$) とも有意な上昇を認めた。

Htは, 20%群で前値, 1時間値及び2時間値が各々34.5±3.7, 31.0±5.4及び32.1±5.4%, 40%群で41.2±2.3, 31.1±4.0及び29.8±3.7%, 60%群で41.9±4.7, 34.5±5.6及び31.7±10.0%で, 何れも有意な変化は認められなかった。

5. 血液ガス分析 (図5)

PaO₂は, 20%群での前値, 1時間値及び2時間値は各々130.3±37.4, 145.4±12.9及び147.9±33.4mmHg, 40%群でのそれは各々131.1±11.4, 218.3±52.2及び246.6±36.7mmHg, 60%群では各々170.7±29.7, 260.8±80.4及び210.7±87.2mmHgで40%以上の流量の2時間値は前値に比し有意に ($p < 0.01$) 上昇した。またPaCO₂は, 20%群で41.9±4.2, 33.8±7.9及び35.5±5.1mmHg, 40%群で44.6±3.9, 36.0±7.4及び33.5±2.5mmHg, 60%群で41.8±8.8, 30.7±4.7及び30.7±4.7mmHgと何れも有意差は認めなかった。

考 察

ECMOは主に新生児の呼吸不全に対する治療法として現在確立されつつある。しかし成人に対しては, 最近再び試みられてはいるが依然と

して成績は不良である⁵⁾⁶⁾。新生児と成人では ECMO 方式にも若干違いがある。ECMO 方式としては VAB, veno-venous bypass (VVB), arterio-venous bypass (AVB) の3方式に大別され、各々特徴がある。VAB は可及的中枢側送血により効率よいガス交換が可能で、バイパス流量の増加により循環補助効果を期待できるため最も広く行われている。VVB は主に炭酸ガス除去目的で使用される。これはバイパス流量を増大しても回路内再循環のため、一定以上の効果は期待できないためであるが、低流量での炭酸ガス除去が可能であり血行動態に及ぼす影響も少ないため、主に成人の呼吸不全症例に対して行われている。AVB はポンプや複雑な回路を要さない簡便さはあるものの、自己心を使用するため心負荷が増大しバイパス量、ガス交換能に限界があり低流量でも可能な extracorporeal CO₂ removal にのみ用いられる。ECMO 方式に関して臨床例をみると先進国である米国では⁷⁾、成人では VA 対 VV がほぼ3対4であるのに対して新生児では約70対1とほとんどが VAB で行われている。また新生児と成人では使用時の病態にも若干差がある。新生児重症呼吸不全は種々の原疾患があるにせよ、肺の器質的変化は可逆的であり、多臓器不全 (MOF) の一端としての場合が多い成人重症呼吸不全では肺の器質的変化も進行しており、循環不全も合併している場合が多い。成人における ECMO の成績が思わしくない由縁である。いずれにせよ、疾患によっては90%以上の救命率を得るに至った新生児 ECMO においても創部を中心とする出血、頭蓋内出血、腎障害等の重篤な合併症の為に救命できない場合も多い。ECMO の成績向上のためには、これらの合併症対策が重要な意味を持つと思われる。出血の原因は言うまでもなくヘパリン使用に起因するもので現在ではその少量化や他の薬剤への変更、さらに回路内のヘパリンコーティング等種々の検討が成されている。しかし高血圧に起因すると思われる頭蓋内出血、原因不明の腎障害に関しては VAB 中の生体変化によるものと思われる。即ち VAB による生体反応を把握し至適流量を検索することが ECMO の成績向上に寄与するものと思われる。

したがって、今回の検討は VAB 方式とした。

VAB は急性血行動態に対する呼吸補助、いわゆる ECMO の一手段としても発達してきたが、循環補助効果を有するため開心術後の補助循環法としても利用されてきた。したがって至適流量に関しては二つの観点から検討する必要がある。VAB 至適流量の検索を行った幾つかの報告があるが、循環補助目的として、服部ら⁸⁾は VAB は末梢循環に対しては循環血液量を増大させることにより臓器、組織の循環機能を改善し代謝を改善することにより心機能にも好影響を与えると述べている。一方、心機能への直接効果としては、両心をバイパスし右心室への前負荷を軽減するため右心不全に対しては有効であるが、左心系に対しては十分な負荷軽減が得られず、末梢動脈圧を上昇させるため後負荷が増大し左心系に負荷を与えるとしている。従って至適バイパス流量は40 ml/kg/min であり、IABP 併用による systolic unloading を計ることが必要であると述べている。また、納所ら⁹⁾は、エンドトキシンショック犬の VAB 実験により、分時右室仕事量はエンドトキシン注入により低下するが、右室補助目的で更にこれを低下させるためには心拍出量の80%補助が必要で、左室においても同様に80%補助が必要であると報告している。しかしながら動脈圧上昇が60%補助で認められること、冠静脈酸素飽和度は60%補助で有意な上昇を認めたことなどより、心肺両面補助の為に頸動脈送血であれば60%補助が有効であると結論している。両者の述べている至適バイパス流量には大差はなく、循環補助目的における至適バイパス流量はこのあたりと思われる。

一方、呼吸不全に対する ECMO 使用は、Galletti ら¹⁰⁾により急性呼吸不全症例に対して膜型肺を用いて一時的に呼吸機能を補助代行する試みが発表され、今日の ECMO の発展の基礎となった。しかし、至適バイパス流量に関しては送血部位による諸臓器の酸素分圧の相違や人工肺のガス交換能等に差があり画一的には言いがたい。

送血部位による全身の酸素加の違いを検索した実験では頸動脈送血は大動脈送血に比して

低流量でも酸素加血の主要臓器への分配が良好で、心拍出量の35%程度のバイパス流量で全身に均等な酸素加が行えると報告している⁹⁾。本実験ではこの意味においても上行大動脈送血を採用し、60%以下の流量での比較検討とした。

人工肺は現在数多くの種類のものが市販されているが、大別すると気泡型と膜型に分けられる。ECMO 等長時間使用には血球破壊等の面で膜型肺が有利とされる。膜型肺は膜材質としてシリコン及びポリプロピレンを用いているものが主流で、コイル型、積層型、中空糸型に大別される。中空糸型に関してはさらに内部灌流と外部灌流方式に分けられる。内部灌流方式の場合は肺内抵抗が高いために問題があったが外部灌流方式にすることにより改善され現在では主流となっている。この外部灌流型膜型肺についても大きさや膜の性状によりガス交換能や適正流量に差がある。今回の実験では低流量でもガス交換能に優れているとされる外部灌流型膜型肺 MASTERFLO 34 を使用した。

炭酸ガス除去効果については本実験では呼吸不全モデルを作製していないため不明である。呼吸不全モデルでは、呼吸不全自体が R-A-A 系ホルモンへ影響を及ぼし VAB による影響が不明となることが危惧された。従って、本研究では呼吸不全を作製せず、酸素加能の評価が可能な程度の軽度低換気状態とし、その条件下での諸量を前値とした。

本実験では体外循環操作の優劣により生体反応が左右されぬよう各群とも mRA を前値と等しく保つべく管理した。そのためか AoS の有意な変化を認めず、又、循環血液量 (VAB 流量 + VAB 中の固有心拍出量) にも変化を認めなかった (図 6)。しかし、HR は 40% 以上の流量では 1 時間値及び 2 時間値ともに前値に比し有意な ($p < 0.01$) 上昇を認めている。即ち、20% 補助であれば血行動態には殆ど影響を与えないと思われた。

RF は 40% 群 1 時間値、及び 2 時間値にて有意な低下を認め、又、60% 群 2 時間値にて有意な低下を認めた。Smith ら¹¹⁾ は、 λ を使用した VAB を行い、ラジオアイソトープマイクロスフェア法によって VAB 中の主要臓器の血

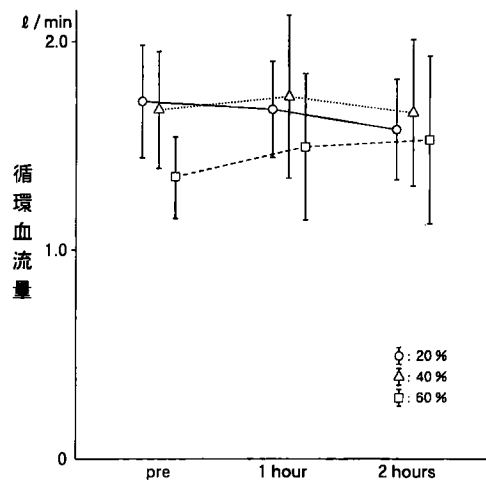


図 6 循環血液量の変化
VAB 流量 + VAB 中の固有心拍出量は、ほぼ一定であった

流量変化を測定した。送血部位は頸動脈であったが腎血流量はコントロール群に比して約 2 分の 1 に減少したと報告している。本実験での変化はそれほど著明なものではなかったが、体循環は一定に保たれている 40%、60% の VAB 中においてすら腎血流量が減少したことは極めて重要な結果と思われる。しかし、本実験で採用した指標では腎機能の変化を明らかにするに至らなかった。この検討にはより長時間の VAB による評価が必要と思われた。

VAB 中の R-A-A 系ホルモンに及ぼす影響の検討では、臨床的に開心術時の完全体外循環 (CPB)、特に冠動脈バイパス手術 (CABG) 後の高血圧合併に catecholamine が関与することが古くから知られていた¹²⁾¹³⁾。Landymore¹⁴⁾ らは、CABG 20 例の CPB を拍動流と非拍動流で行い、術中、術後の高血圧合併の比較検討を行っている。その報告によると CPB 中に E, NE は著明に上昇するが拍動流群と非拍動流群両者間の差はなく、dopamine の変化は認めていない。しかしながら PRA は、特に術後に変化がみられ、非拍動流群での有意な上昇を認めている。一方 Wallach ら¹⁵⁾ は、CABG 後の高血圧は E, NE の上昇に比して PRA の上昇が軽度なことより R-A-A 系よりも交感神経系の関与が大であろうことを示唆した。また、Taylor ら¹⁶⁾

は CPB を使用した開心術群と CPB を使用しなかった閉鎖式交連切開術群の比較により An II が CPB 使用群でより増加したと報告し、また術中より過度の増加を認めたものは後に LOS で失ったことより An II の増加を抑える工夫が必要であると述べている。これらの報告は CPB での結果であり、通常の ECMO における VAB での部分体外循環では大きく異なることが考えられ、又、手術侵襲の差によっても異なるものと思われる。

また、ECMO の臨床例より Sell ら¹⁷⁾ は、新生児 ECMO 中の合併症としてヘパリン化による出血傾向の他に高血圧の重要性を述べている。即ち、Intra-cranial hemorrhage (ICH) を 41 例中 18 例 (45%) に認め、ICH 発症群と非発症群の間には高血圧合併頻度に有意差があったとして hypertension index による比較検討を行っている。さらに、種々の高血圧発生の mediator を測定し ECMO 中に増加傾向を示すものとして anti-diuretic hormone, Ald, E, NE, PRA をあげている。特に PRA は ECMO 開始後 1 時間値で、ICH を認めた群と認めなかった群の間に有意差があったことを報告している。アンギオテンシン変換酵素には著明な変化を認めていない。本実験では An II の増加が各バイパス率で認められ、特に 40% 群に於ける有意な上昇は臨床的には好ましくないと言わざるを得ない。また 60% 群の上昇は 40% 群と比較すれば多少軽度ではあるが、決して好ましいとは言いがたい。腎動脈血流量の減少の程度と相関があるようである。しかしながら An II の生理作用である血圧上昇、反応性徐脈、心拍出量の低下等は認められておらず、この意味に置いては許容範囲であったとも言える。何れにしろ An II の上昇機転とそれに対する生体の代償機転とのバランスが重要な意味を持つと思われるが、本実験結果の An II の上昇よりみた至適バイパス量は、20% が適当と判断される。これは循環補助目的での至適バイパス量 60% とはかなり異なる。バイパス量増加に伴う腎血流量の低下、しいては An II の増加が生体に及ぼす影響を考慮すると循環補助目的であってもより多くの流量を必要とするならば他の補助手段、即ち左心バイパスや右

心バイパスを選択する必要があると思われる。

Goodman ら¹⁸⁾ は、成犬でラジオアイソトープマイクロスフェア法を用いて pulsatile flow と pulseless flow に於ける腎皮質の血流分布と PRA を実験的に比較検討した。それによれば、pulseless flow では主として皮質外側の血流分布が減少しレニンの分泌を増加させるとしている。本実験においてもバイパス率の変化による腎皮質内の血流分布の変化が少なからず関与しているものと思われるが、この件に関しては今後の実験で明らかにしていきたい。しかしながら腎動脈狭窄による高血圧の発症機転でさえ R-A-A 系の他に交感神経系、Na-水バランス、さらにカリクレイン-キニン系やプロスタグランジン等の降圧物質も複雑に関与しているとされ¹⁹⁾、その解明にはまだ時間を要するものと思われる。

本実験での生化学検査では、GOT, GPT, ALP, LAP 等の肝機能に関しては臨床的に特記すべき結果は得られなかった。GOT 及び LDH の経時或はバイパス流量増加に伴う増加ないし増加傾向は主としてローラーポンプによる溶血のためと推測した。60% 程度のバイパス流量では肝臓に及ぼす影響も少なく、又、2 時間程度の VAB で変動するほど鋭敏な検査ではなかったと推測される。

結 論

成犬を用いた ECMO を想定した VAB を行いバイパス流量の変化による血行動態変化及び腎に及ぼす影響、特に R-A-A 系ホルモンの検討により至適バイパス量の検索をおこなった。

1. VAB による血行動態変化では、大動脈収縮期圧や循環血液量は各バイパス流量での変化が認められず 60% バイパスまでなら特に問題ないと思われた。

2. VAB 中の血液ガス分析より 20% バイパスで酸素加、炭酸ガス除去共に有効に行われた。

3. VAB による腎動脈血流量の変化は、40% バイパス以上で減少傾向にあり、腎動脈血流の面からは 40% 未満のバイパス流量が好ましいと思われた。

4. VAB による R-A-A 系ホルモンの変化

では、PRA 2 時間値は全群に於て有意に上昇し、An II の変化は40%以上のバイパス流量で著明に増加し、血圧上昇の基盤が示された。しかし、20%バイパスではこれらの変化が比較的少なく、腎への影響の観点からの至適バイパス量は、20%が適当であると判断した。

稿を終えるに当たり御指導並びに御校閲を賜った第二外科学教室寺本 滋教授に深甚なる謝意を表するとともに、直接ご指導頂いた心臓血管外科学教室妹尾嘉昌助教授、第二外科学教室名和清人講師をはじめとする第二外科諸兄に感謝の意を捧げる。

本論文の要旨は第29回日本人工臓器学会大会（東京、1991）にて発表した。

文 献

- 1) Bartlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Jefferies MR, Roohk VR and Haiduc N : Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1977) **73**, 375—386.
- 2) Bartlett RH, Anderws AF, Toomasian JM, Haiduc NJ and Gazzaniga AB : Extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure 45 cases. *Surgery* (1982) **92**, 425—433.
- 3) Bartlett RH, Gazzaniga AB, Toomasian J, Corwin AG, Roloff D and Rucker R : Extracorporeal Membrane Oxygenation in Neonatal Respiratory Failure 100 cases. *Ann Surg* (1986) **204**, 236—241.
- 4) Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, Pelizzola A, Rossi GP, Langer M, Vesconi S, Uzeal L, Fox U, Longoni F, Kolobow T and Damia G : Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂. *Lancet* (1980) **2**, 292—294.
- 5) Raithel SC, Swartz MT, Braun PR, Dake SB, Taub JO, Zambie MA, Miller LW, Deligonul U, McBride LR and Pennington DG : Experience with an Emergency Resuscitation System. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1989) **35**, 475—477.
- 6) Reichman RT, Joyo CI, Dembitsky WP, Adamson RM, Daily PO, Overlie PA, Smith SC and Jaski BE : Improved Patient Survival After Cardiac Arrest Using a Cardiopulmonary Support System. *Ann Thorac Surg* (1990) **49**, 101—105.
- 7) Personal communication : ECMO Resistry Report of the Extracorporeal Life Support Organization in USA 1991.
- 8) 服部良二, 魏 啓明, 井村正史, 齊藤圭治, 福山 守, 岡部 学, 矢田 公, 湯浅 浩, 草川 實 : 急性左心不全に対する VA バイパスの循環補助効果に関する実験的検討. *日胸外会誌* (1987) **35**, 483—490.
- 9) 納所 実, 野村修一, 前場隆志, 定金省二, 佐藤純一, 前田直俊, 浜田英明, 名和清人, 妹尾嘉昌, 寺本 滋 : エンドトキシンの VA バイパス. *人工臓器* (1982) **11**, 148—151.
- 10) Galletti PM, Hopf MA and Brecher GA : Problem associated with long-lasting heart-lung bypass. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1960) **6**, 180—187.
- 11) Smith HG, Whittlesey GC, Kundu SK, Salley SO, Kuhns LR, Chang CH and Klein MD : Regional Blood Flow During Extracorporeal Membrane Oxgenation in Lambs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (1989) **35**, 657—660.
- 12) Roberts AJ, Niarchos AP, Subramanian VA, Abel RM, Herman SD, Sealey JE, Case DB, White RP, Johnson GA, Laragh JH, Gay Jr WA and Okinaka AJ : Systemic hypertension associated with coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1977) **74**, 846—859.
- 13) Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, Kreuzsch GR and Oparil S : Neuronal and Adrenomedullary Catecholamine Release in Response to Cardiopulmonary Bypass in Man. *Circulation* (1982) **66**, 49—55.

- 14) Landymore RW, Murphy DA, Kinley CE, Parrott JC, Moffitt EA, Longley WJ and Qirbi AA : Does Pulsatile Flow Influence the Incidence of Postoperative Hypertension? *Ann Thorac Surg* (1979) **28**, 261—268.
- 15) Wallach R, Karp RB, Reves JG, Oparil S, Smith LR and James TN : Pathogenesis of Paroxysmal Hypertension Developing During and After Coronary Bypass Surgery. *Am J Cardiol* (1980) **46**, 559—565.
- 16) Taylor KM, Morton IJ, Brown JJ, Bain WH, Caves PK and Shumway N : Hypertension and the renin-angiotensin system following open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1977) **74**, 840—845.
- 17) Sell LL, Cullen ML, Lerner GR, Whittlesey GC, Shanley CJ and Klein MD : Hypertension during extracorporeal membrane oxygenation. *Surgery* (1987) **102**, 724—730.
- 18) Goodman TA, Gerard DF, Bernstein EF and Dilley RB : The effects of perfusion on the distribution of cortical blood flow and on renin release. *Surgery* (1976) **80**, 31—39.
- 19) 猿田享男：実験的高血圧とレニン—アンギオテンシン系；レニンと高血圧，国府達郎，山本研二郎編，メディカルトリビューン，東京（1986）pp 265—308.

**The optimum flow rate in venoarterial bypass
for extracorporeal membrane oxgenation (ECMO) :
Influences on hemodynamics and kidneys in dogs**

Makoto YAMADA

**Second Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan
(Director : Prof. S. Teramoto)**

The influences of veno-arterial bypass (VAB) for ECMO on hemodynamics and kidneys were investigated using 15 mongrel dogs by changing the bypass flow rate to determine the optimal flow rate. The animals were divided into three groups ; 20% bypass flow rate (BFR) group (BFR=% of cardiac output) (n=5), 40% BFR group (n=5), and 60% BFR group (n=5). Systemic hemodynamics, including total circulatory blood volume, did not significantly change 1 and 2 hours after VAB commencement.

Renal blood flow(RBF) did not decrease in the 20% BFR group, while RBF at 2 hours was significantly decreased in the 40% BFR group(104 ± 13.7 vs 80 ± 12.1 ml/min ; $p < 0.01$) and in the 60% BFR group (113 ± 34.7 vs 84 ± 25.6 ml/min ; $p < 0.01$). In the renin-angiotensin-aldosteron system, plasma renin activity (PRA) was significantly elevated at 2 hours in all groups. Angiotensin II levels showed no significant changes in the 20% BFR group, while in the 40% and 60% BFR groups the values at 2 hours were increased significantly(263 ± 182 vs 4285 ± 2413 pg/ml ; $p < 0.01$, and 470 ± 308 vs 1839 ± 1408 pg/ml ; $p < 0.05$, respectively).

These results suggested that 20% BFR did not adversely influence systemic hemodynamics or RBF, but BFR more than 40% did produce unfavourable results.