

## 9. 体外循環における血液学的問題点

野口輝彦\* 川田忠典\* 長田博昭\*

舟木茂樹\* 保尊正幸\* 稗方富蔵\*

### はじめに

体外循環は生理的循環と異なり、血液は体外回路を循環する時に、血管内皮とはまったく異なった異物表面に暴露されるため、異常な環境下におかれる。また一方、回路には、人工肺、人工心、熱交換器、血液フィルター、貯血槽などの複雑な構造物が存在している。以上のような理由から、血液そのものに与えられる損傷はきわめて高度であり、体外循環の安全時間域制約の一大要因になっている。このような観点から、体外循環回路ならびに人工心肺装置などの改良はもちろんのこと、さらに血液成分自体に対する保護的手段についても検討がなされている。また自家血液が同種免疫反応<sup>1)</sup>の点ならびに肝炎防止上の見地から何物にもかえがたいことが認識されるようになり、自家血液の利用、ひいては、輸血血液節減の問題も急速に関心を高めつつある。本稿では、人工心肺による体外循環時における血液学的諸問題について、近年の進歩をとりあげるとともに、教室において血小板の動態について検索を進めているので、その現況の一端を紹介する。

### 1. 充填血液

人工心肺装置の充填に用いる血液は、当初、大量輸血の研究を反映し、心筋への毒性、輸血後の溶血ならびに出血傾向発現などの点から<sup>2~8)</sup>、新鮮ヘパリン血を用いることが不可避であると考え

られていた。しかしその後、ACD血液といえども、ヘパリンを加え、重曹やTHAMなどでpH、BEなどを正常域とし、Ca<sup>2+</sup>を加えることにより使用可能なことがわかり<sup>9~11)</sup>、現在ほとんどの施設でACD血液<sup>12,13)</sup>またはこれに準じたCPD血液などが用いられている。また血液の節減と末梢循環の改善を目的として血液希釈<sup>20~23)</sup>が行われ、balanced electrolyte solutionを種々の割合で用いるようになった。さらに oncotic pressure 保持のため albumin<sup>14)</sup>、利尿効果をも目的として mannitol<sup>15)</sup>、灌流中から終了後にかけて発生する低カリウム血症防止のため、K<sup>+</sup>の投与<sup>16,17,70)</sup>なども行われている。患者の体重が少なく、人工心肺装置充填量が大なるほど、単位体重当りの血液使用量は増す。一般に、幼若乳児では全血充填、成人高体重例では無血充填を用いている施設が多い。近年、人工心肺充填量を少なくする努力がはらわれている結果、低体重の症例に対しても、充填に用いる血液の比率が減少する方向にある。

### 2. 凝血機構の阻止と回復

体外循環時には、血管内皮とは全く異なった体外回路や気体などと血液が直接接触するため、凝固因子の活性化が起こり、血液は凝固し易くなる。それゆえ、体外循環開始前に、患者に2~3 mg/kgのヘパリンを投与する。ヘパリンはantithrombin IIIがthrombinと結合するのを触媒的に促進し、抗凝固性を発揮し、一方ヘパリンは血小板から放出される第4因子(PF<sub>4</sub>)によって中和失活

\* 聖マリアノナ医科大学第3外科

される。すなわち、ヘパリンによって促進された antithrombin III の作用は、血小板第4因子の作用によって再び、ヘパリン反応前の緩徐な作用を示すようになる<sup>24)</sup>。ヘパリンは速効性であるが、1時間につきその効力は半減するとされているので、1時間ごとに1~1.5mg/kg のヘパリンを追加投与する。しかし、ヘパリンの作用は antithrombin III やPF<sub>4</sub> とのからみ合い、ヘパリン自体の力価など複雑な因子に左右されるので、ACT (activated coagulation time)<sup>18)</sup>を経時的に測定し、投与量を調節している施設が多いようである。われわれはACT値を正常値120秒の時に、灌流中は400~600秒に保つようにしている。人工心肺灌流中、血小板の粘着、凝集、放出反応の亢進がみられるので、灌流中の血小板機能抑制により血小板を保護する目的で、抗血小板薬に関する研究が盛んに行われている。循環器系においては、血小板で thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)、血管壁で prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) が産生され、TXA<sub>2</sub> は血管収縮、血小板の凝集促進、PGI<sub>2</sub> は血管の弛緩、血小板の凝集抑制作用を有し、両者のバランスによって恒常性が維持されていると考えられている<sup>72)</sup>。さらに血小板の凝集と放出反応に関しては、血小板細胞質内 Ca<sup>2+</sup> 濃度が高まると放出、凝集反応が起こる。TXA<sub>2</sub> は Ca<sup>2+</sup> の動員を促進する。一方、この Ca<sup>2+</sup> 濃度を調節しているのが血小板内 cyclic AMP (cAMP) で、これが高値であると、血小板細胞質内 Ca<sup>2+</sup> 濃度は低下し、逆に cAMP が低値ならば、細胞質内 Ca<sup>2+</sup> 濃度が増加する。cAMPはその産生を促進する adenylyl cyclase とこれを分解する phosphodiesterase により調節されている。よって血小板膜の adenylyl cyclase 活性を刺激し、cAMP の濃度を上昇させる PGI<sub>2</sub> PGE<sub>1</sub>、PGD<sub>2</sub> ticlopidin や cAMP phosphodiesterase を抑制する dipyridamole などは血小板機能を抑制することになる。他方 cAMP は phospholipase A<sub>2</sub> および cyclooxygenase に対しても抑制的に働き、TXA<sub>2</sub> の生成を阻害する<sup>99)</sup>。このような観点から、抗血小板薬として、PGE<sub>1</sub>、PGI<sub>2</sub>、dipyridamole などの臨床応用が試みられている。

体外循環終了後、血液凝固能を回復させるために、硫酸プロタミンの投与がなされている。一般

にヘパリンの初回投与量の1.5~2倍量を投与する。プロタミン投与時、全末梢血管抵抗の減少による血圧低下がみられるので注意する必要がある。PGE<sub>1</sub> は正常循環に復帰すると肺を通過するさい失活し、PGI<sub>2</sub> は半減期約10分と非常に短く、短時間でその作用を失う。

体外循環中の血液凝固阻止機構は、血液凝固因子の抑制による血液凝固時間の延長と、血小板機能の低下による。そこで、ヘパリンの投与とともに、血小板機能抑制効果を有する PGE<sub>1</sub> や PGI<sub>2</sub> などの併用が合理的である。

### 3. 体外循環時の血液成分に与える影響

先にも述べたように、人工心肺による体外循環は、充填血液や充填液の影響を強く受け、さらに人工心肺の運転に伴う非生理的な血流により、血液成分に損傷が与えられる。まず血球成分、次いで血漿成分の変動について述べよう。

#### 1) 赤血球

充填血として用いる ACD 保存血の平均生存日数は正常の75%とされている。また赤血球内の2,3-DPG (diphosphoglycerate) も保存により減少する<sup>26)</sup>。このような保存血液の大量輸血により、溶血の増加のみではなく、O<sub>2</sub>-Hb解離曲線の変動による組織低酸素血症が認められるとの報告<sup>27)</sup>もあり、この面からも、人工心肺による体外循環においては、保存期間の短い、いわゆる新鮮 ACD 血(採血後72時間以内)を用いる必要がある。

従来、溶血の原因として、人工心および回路<sup>28)</sup>、血流速度、人工肺における高分圧酸素の影響<sup>29)</sup>、人体への高圧酸素の影響<sup>30)</sup>、気泡型人工肺におけるガス噴出孔<sup>31)</sup>、occlusive pump<sup>32)</sup>、血液加温<sup>33)</sup>、血液の保存期間および採取方法、心腔外ならびに胸腔からの吸引血<sup>34,34)</sup>、など多くの因子が挙げられ、また、希釈液<sup>35~37)</sup>、低体温<sup>38)</sup>の影響ならびに ACD 血とヘパリン血の優劣<sup>38,39)</sup>などについても詳細な検討がなされている。

溶血による血漿 Hb 濃度が 22~35mg/dl に達すると、その微量が尿中に排泄され<sup>40,41)</sup>、100mg/dl を越すと、明らかに、尿中に血色素尿として排泄される<sup>42~44)</sup>、一方この遊離 Hb は網内系に取り込まれ処理される。その機序は次のように考えられている。ハプトグロビン(Hp)は、100mg/dl の Hb

と結合し<sup>45,46</sup>), Hp-Hb 複合体を形成し, 網内系<sup>47</sup>とくに肝網内系に取り込まれ処理される. Hb 量が少ないと20分も要しないくらいである. Hp-Hb 複合体は肝実質細胞内で, heme- $\alpha$ -methenyl oxygenase, biliverdin reductase などによって bilirubin まで代謝される<sup>48</sup>). Hbが100mg/dl 以上となり Hp で処理しえなくなると, Hb から分離された hemeが albumin と結合し methemalbumin をつくる<sup>49</sup>). これは結局は網内系に取り込まれる. また heme は  $\beta$ -globulin (これを hemopexin<sup>50</sup>)という) の一部にも結合する. Heme-hemopexin 結合体も肝などに取り込まれる. 溶血における対策としては下記の事項に注意する. 装置充填または人工心肺灌流までの患者の輸血には, 保存期間の短い新鮮 ACD 血を用いる. 動静脈回路を直接連結して再循環 (recirculation) を行う場合, 血液に高濃度の薬液が直接触れないようにする. 長時間灌流の予測される場合には, 膜型肺を用いる. 心腔内からの血液吸引は愛護的に行い, 吸引の陰圧は必要最少限とし, なるべく空気と一緒に吸引しないように心掛ける. また心腔外に溢れた血液は溶血し易いとされているので, 心腔内から上手に吸引する. 体外循環回路の接続部分を平滑にする. 動脈送血カニューレはできるだけ太いものを使用する. そうして灌流中から灌流終了後にかけて, 十分の尿量をうるように努める. ハプトグロビンを投与すると報告<sup>25,48</sup>)もある. 灌流終了後24時間においても, 赤血球の機械的脆弱性のために, 灌流中に溶血する赤血球の5倍量もの赤血球が溶血するといわれている. そのため LDH の上昇がみられる<sup>51</sup>). もちろん, ACD 血などの保存血を用いる時には, 血液型判定や交差適合試験なども正確に行い, とくに患者の異常抗体に関しては十分精査することが望ましい.

## 2) 白血球

白血球に及ぼす灌流の影響に関する知見はまだまだ少ない. 灌流初期に白血球数は減少するが, 灌流時間が1~2時間以上に及ぶと増加するとされている<sup>52</sup>). 灌流早期の白血球数の減少は人工心肺運転による損傷に起因し, 灌流晩期の白血球増多は生体反応によるとされている. また感染などがなくても, 白血球増多症が灌流終了後1週間以上

に及ぶことがある.

## 3) 血小板

体外循環開始とともに血小板数は減少する<sup>53~64</sup>, 73,74,78,81). Ht 値にて希釈率を補正し希釈の影響を除外しても, 血小板数は灌流前値の50~40%になる. Isotope を用いて調べた結果では, 一部の血小板は凝集し, 主として肝臓に取り込まれ, これが灌流終了後, 再び可逆性の解離をなして循環血液中に復帰し, 増多傾向を示す<sup>53</sup>). また血小板は機能的にも変化し, その粘着, 凝集能は低下し, また血小板の放出反応または破壊により,  $\beta$ -Thromboglobulin<sup>65</sup>) や PF<sub>4</sub><sup>67</sup>)などが増量する. 川田<sup>59</sup>)は以上の変化を次のような機序により説明している. すなわち, 体外循環の開始とともに発生する血小板数の急激な減少は, 人工心肺および回路など生理的な血管内皮とは異なる異常表面に暴露され, 多くの血小板が装置内面に粘着し, 一方, 血小板同志の凝集とともに, 肝内などへも取り込まれる. さらに血液成分の損傷, 体外循環時の生体反応などによっても血小板の放出反応が起こり, カテコールアミン, ADP, セロトニン, アラキドン酸代謝産物などの血小板凝集反応惹起物質の生成遊離が起こり, 一層, 血小板凝集が亢進し, 血小板微小血栓へと進展する. また体外循環中は粘着力の旺盛な機能をもつ血小板ほど刺激に応じて早期に血中から消失する一方, 機能の衰えた血小板や一度機能を果たしたものは, 何時までも血中に残っているとされている. 体外循環中の血小板の容量分布のピークは, 機能の低い小容量方向へ偏している<sup>64,69</sup>). 灌流終了後一度血中から消失した血小板のうち可逆的な部分は, 解離または肝からの遊離放出によって再び循環血中に復帰している. 川田<sup>59</sup>)によれば, 血小板数は術後1週間でほぼ正常値に回復したが, 凝集, 粘着能の回復はそれよりはるかに早く, 第1病日には, すでに術前値に回復したと報告している.

## 4) 血漿成分

血漿中の電解質の変動は, 主として充填液や充填血液によって決定される. 一般に, 装置充填液の補正に重曹や Ca<sup>2+</sup> を用いた場合, 灌流早期には Na<sup>+</sup> と Ca<sup>2+</sup> はやや高値, K<sup>+</sup> は正常値, Cl<sup>-</sup> はやや低値となるが, 灌流中期から晩期にかけて, Na<sup>+</sup> と Ca<sup>2+</sup> は正常値となり, Cl<sup>-</sup> も正常値となる

が、 $K^+$ は低値を示す<sup>66)</sup>。 $K^+$ はとくに、renin-angiotensin-aldosterone系の影響で、尿中への排泄が増し、一方、細胞内への取り込みのため低値となることが多い。 $K^+$ の低値は不整脈の原因<sup>17,66,70)</sup>となるので、 $K^+$ の補給はとくに重要である<sup>16,17,66,70)</sup>。

血漿蛋白濃度は減少する<sup>66)</sup>。Oncotic pressureの低下により組織間液量は増加する。さらに体外循環自体の影響により、毛細血管の透過性は亢進するとされているので、それらの要因が相加され、術後の肺合併症または呼吸不全の原因となる。それゆえ血液希釈はある限界内にしなければならない。とくに血管透過性の亢進は幼若乳幼児に著しいので、重篤な乳幼児体外循環時には、あまり希釈度を増さないようにしなければならない。

血漿蛋白は体外循環中、polypeptide鎖が分断され、また、脂質蛋白では、lipoidの遊離などが起こり、いわゆる蛋白変性(denaturation of plasma protein<sup>71)</sup>)なる現象が起こるといわれている。また一方遊離した脂質は凝集し、脂肪塞栓の原因となる。

血漿中の凝固因子も希釈またはdenaturationと同様の機序、あるいはヘパリン作用<sup>77)</sup>などによって、その濃度または活性値の低下がみられる。第I因子(fibrinogen)は33~50%に減少し<sup>73~75)</sup>、第II因子(prothrombin)、第V因子(proaccelerin)、第VII因子(stable factor)、第VIII因子(antihemophilic globulin)、第IX因子(christmas factor)などの活性値も開心術中から後にかけて低下する。しかしfibrinogen量は3~5時間で回復し<sup>74)</sup>、II、V、VII因子活性は術後5~6日<sup>76)</sup>、VIII因子は灌流終了後1時間<sup>76)</sup>、IX因子活性は灌流後3~5時間で回復する<sup>76)</sup>。一方これらの変化に相呼応して、灌流中から終了後にかけて線溶系の亢進がみられるが<sup>75,76,78~80)</sup>、術後比較的早期に正常に戻るとされている。田中<sup>75)</sup>はこれらの変化は灌流時間と密接な関係を有し、人工肺の種類(回転円板型と気泡型)および希釈率などの影響は少ないとしている。

#### 4. 気泡型人工肺と膜型人工肺の比較

一般に膜型肺は気泡型肺に比較して、血液成分に与える損傷が少なく<sup>84,85)</sup>、microembolieも少

ないとされている<sup>82)</sup>。溶血も少ない。しかし、microembolieに関しては血液フィルターが主役をなしているとの反論もある<sup>83)</sup>。また膜型肺は気泡型肺に比して短時間の灌流では優位性はみられず、2時間以上の長期灌流例にのみ優位性がみられたとの報告<sup>86)</sup>もある。川田ら<sup>56)</sup>によれば、気泡型肺(Temptrol Q-110型, Harvey H-800型)、膜型肺群(Sci. Med. Kolobow肺)それぞれ15例について比較検討し、溶血度に関しては膜型肺が有意に低値を示したが、血小板数の減少に関しては差はみられずdipyridamoleの使用は、減少率低下に有効であったとしている。舟木ら<sup>65)</sup>によれば、両型肺を比較検討し、血小板数の減少率に有意差はみられなかったが、灌流中血小板放出反応または血小板の損傷により分泌または遊出されたと考えられている $\beta$ -thromboglobulin濃度において、有意差をもって膜型肺の方が低値を示し、血小板に与える傷害の程度も軽いものと考えられた(図1)。しかし、両型肺における血小板機能所見の差は少なかったとの報告<sup>87)</sup>もあり、更に検討を要する問題であろう。

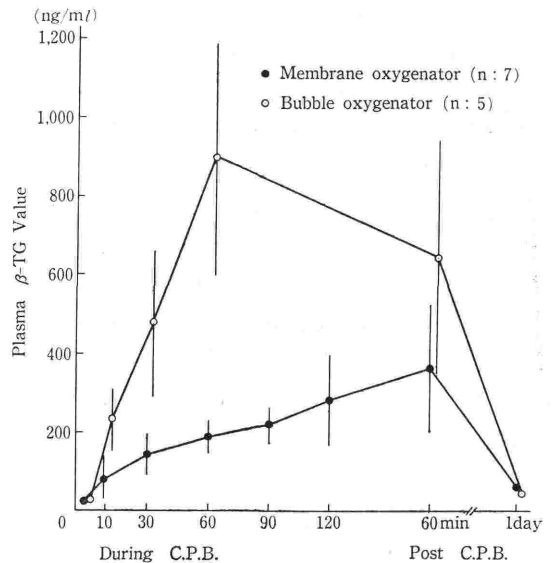


図1 膜型肺・気泡型肺の比較  
C.P.B.: Cardiopulmonary Bypass

#### 5. 抗血小板製剤の応用

高度の血小板減少症や血小板機能低下症の時には、凝固時間が正常であっても、体外循環回路内で凝固することはないし、逆にたとえ凝固時間が高度に延長していても、血小板機能の著明に亢進

している時には、回路内凝血が生じる<sup>19)</sup>。それゆえ、体外循環中は血小板の機能を低下させ、その凝集や破壊を防止して血小板数の減少をも防止し、しかも体外循環終了後、血小板の機能を正常に戻してやることができれば理想的である。このために最近では、先にも述べたように、体外循環前から中にかけて、PGE<sub>1</sub><sup>55,88~91)</sup>、PGI<sub>2</sub><sup>67,68)</sup>、dipyridamole<sup>59)</sup>などの抗血小板製剤が使用されるようになった。その作用機序に関しても先に述べたとおりである。

教室においても川田ら<sup>59)</sup>は、Kolobow 膜型肺において、CO<sub>2</sub>-flush 法により膜型肺内膜面気泡残留を防止し、dipyridamole を装置充填液に添加し血小板機能を抑制すると、血小板の保全に有効に働くことを報告した。さらに長田ら<sup>55)</sup>は、膜型肺を用いた臨床開心術症例において、PGE<sub>1</sub> は血小板数の保全、体外循環終了後の血小板凝集能の回復、術後出血量の減少などを示し、体外循環中血小板保護作用を有する可能性のあることを報告している。

PGE<sub>1</sub> の投与方法に関しては必ずしも意見の一致をみていない。われわれ<sup>55)</sup>は体外循環開始前に4 mcg/kg のPGE<sub>1</sub> を10ml の生理食塩水に溶解し、これを10~20分かけて点滴静注し、一方人工心肺充填液中にも PGE<sub>1</sub> 100mcg/liter を混入した。安斉ら<sup>88)</sup>、桜井<sup>89)</sup>などは、体外循環中の平均動脈圧、末梢血管抵抗および血小板に対する作用などの点を総合的に判断し、50ng/ml 充填、50ng/kg/min の点滴投与が安全かつ有効な投与方法であるとしている。三枝ら<sup>90)</sup>は、10施設の成績をまとめ、PGE<sub>1</sub> 投与の影響について検討した結果、術前あるいは体外循環中の PGE<sub>1</sub> の投与量 0.02μg/kg/min、総投与量5.0~9.9μg/kg は適量と考えられ、本投与量により、術後出血量を減少させ、血小板数の回復を早める効果のあることを確認した。

## 6. 血液節減

人工心肺による体外循環使用の当初より多量の同種血充填を要するということは、きわめて大きな命題であった。貴重な血液であるということのみではなく、同種血反応 (homologous blood syndrome<sup>1)</sup>) や血清肝炎の発生など不利益な点も多くみられる。そこで、同種血使用量を節減するために多くの研究が行われてきた。まず充填に

balanced electrolyte や代用血漿などを用い、希釈可能限界の検討がなされた。常温で、血液希釈は Ht 値20%までは、O<sub>2</sub>-transfer に影響を及ぼすことはないとしている<sup>92)</sup>。一方血液希釈による血液粘稠度の低下は、組織における microcirculation の改善に有利なことが認められている。さらに、低体温法の併用ならびに人工心肺装置のガス交換能の向上などにより、装置容量を小型化するための努力がはらわれている。

本法は大きく以下の4項目に分類することができよう。① 希釈体外循環法、② 自家血輸血法<sup>93)</sup> (術前または術中脱血保存し、灌流終了後還血する)、③ 自家血冷凍保存法<sup>94)</sup>、④ セルセーバー法 (人工心肺装置残留血を遠心分離し、血漿を破棄し、Ht 値70%の濃縮赤血球を作成還血する。輸血により水分負荷を与えない)。現在一般には、① 法がもっともひろく行われているが、② および ④ またはそれらの併用法が行われる傾向にあるので、これらの方法について考察を加える。

Moran ら<sup>98)</sup>は人工心肺装置残留血を遠心分離し、これに自家血脱血法やその他の血液節減法をすべて併用すると、輸血血液量を77%も節約することができ、また本法により、水分負荷を最少にすることが可能であったと述べている。Cosgrove ら<sup>95)</sup>は、A-C bypass 症例について、灌流前に自家血を脱血、灌流後還血し、術中破棄されるすべての吸引血からセルセーバーを用いて濃縮赤血球を作成して輸血した。術終了後縦隔からの出血血液は集めて濾過し、再輸血した。50症例中3例を除いて、他の輸血を全く必要としなかった。Winton ら<sup>96)</sup>は、Haemonetics cell saver system を用い、血液節減に有用であるが、それに要する人手や費用の点に、問題があるとしている。萩原ら<sup>97)</sup>は、人工心肺に残留した血液を用い、セルセーバーで作成した濃縮血液の成分および性状などについて検討した結果、ヘパリン中和の問題、血小板、血液凝固因子および総蛋白量の減少がみられるが、これらの点を解決すれば、より一層安全に輸血に供することができるとしている。

## おわりに

人工心肺による体外循環時における血液学的問題点はきわめて複雑多岐にわたっており、これか

ら解決されなければならない点も多い。とくに thromboxane, prostaglandin を中心とする血液学的検討は、さらに人工心肺による体外循環の病態生理と密接な関連を有することを示しており、興味ある知見を提供しつつある。今回われわれは教室の成績を加味し、体外循環の血液性状に与える変化ならびにその変化の防止法などについて若干の文献的考察を加えて述べた。

## 文 献

- 1) Gadboys, H. L., Slonim, R. and Litwak, R. S. : Homologous blood syndrome-I. Preliminary observations on its relationship to clinical cardiopulmonary bypass. *Ann. Surg.* **156** : 793~804, 1962.
- 2) Adams, W. E., Thornton, T. F. Jr., Allen, J. G. and Gonzales, D. E. : The danger and prevention of citrate intoxication in massive transfusions of whole blood. *Ann. Surg.* **120** : 656~669, 1944.
- 3) Stewart, H. J., Shepard, E. M. and Horger, E. L. : Electrocardiographic manifestations of potassium intoxication. *Amer. J. Med.* **5** : 821~827, 1948.
- 4) Furman, R. A., Hellerstein, H. K. and Startzman, V. V. : Electrocardiographic changes occurring during the course of replacement transfusion. *J. Pediatrics.* **38** : 45~50, 1951.
- 5) Nakasone, N., Watkins, E. Jr., Janeway, C. A. and Gross, R. E. : Experimental studies of circulatory derangement following the massive transfusion of citrated blood. *J. Lab. Clin. Med.* **43** : 184~195, 1954.
- 6) Cookson, B. A., Costas, D. J. and Bailey, C. P. : The toxic effects of citrated blood and the search for a suitable substitute for use in cardiac surgery. *Ann. Surg.* **139** : 430~438, 1954.
- 7) Senning, Å. : The risk of rapid and large citrated blood transfusions in experimental hemorrhagic shock. *Acta Chir. Scand.* **110** : 394~402, 1956.
- 8) Hubbard, T. F., Neis, D. D. and Barmore, J. L. : Severe citrate intoxication during cardiovascular surgery. *JAMA* **162** : 1534~1535, 1956.
- 9) Foote, A. V., Trede, M. and Maloney, J. V. Jr. : An experimental and clinical study of the use of acid-citrate-dextrose (ACD) blood for extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **42** : 93~109, 1961.
- 10) Baue, A. E., Hermann, G. and Shaw, R. S. : A study of bank blood toxicity. *S. G. O.* **113** : 40~46, 1961.
- 11) Ingram, P. R., Littlefield, J. B. and Muller, W. H. Jr. : An experimental study of the use of exchanged citrated banked blood to prime an extracorporeal circuit. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **41** : 760~769, 1961.
- 12) 三枝正裕, 水野 明, 二之宮景光, 森本和大, 吉竹 毅, 野口輝彦, 桜井正則 : 人工心肺における保存血の利用—とくに酸塩基平衡について—。胸部外科 **19** : 757~765, 1966
- 13) 野口輝彦, 常本 実, 吉竹 毅, 桜井正則, 大島正裕, 松尾準雄 : 体外循環の研究——特に ACD 血液の応用について——。医療 **22** : 949~958, 1968.
- 14) Hallowell, P., Bland, J. H. L., Buckley, M. J., Lowenstein, E. : Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery. A method for reducing bank blood requirements. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **64** : 941~956, 1972.
- 15) Shuster, S. R., Kakvan, M., Vawter, G. F. and Narter, N. : An experimental study of the effect of mannitol during cardiopulmonary bypass. *Circulation* **29** (suppl.) : 72~76, 1964.
- 16) Marcial, M. B., Vedoya, R. C., Zerbini, E. J., Verginelli, G., Bittencourt, D. and DoAmaral, R. G. : Potassium in cardiac surgery with extracorporeal perfusion. *Am. J. Cardiol.* **23** : 400~408, 1969.
- 17) Shanahan, E. A., Anderson, S. T. and Morris, K. N. : Effect of modified preoperative, intraoperative and postoperative potassium supplementation on the incidence of postoperative ventricular arrhythmias. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **57** : 413~421, 1969.
- 18) Hatterley, P. : Activated coagulation time of whole blood. *J. A. M. A.* **196** : 436~440, 1966.
- 19) 松井則明 : 体外循環における抗凝固法の発展。人工臓器 **10** : 749~757, 1981.
- 20) Cooley, D. A., Beall, A. C. Jr. and Grondin, P. : Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 percent dextrose prime and normothermia. *Surgery* **52** : 713~719, 1962.
- 21) DeWall, R. A., Lillehei, R. C. and Sellers, R. D. : Hemodilution perfusions for open-heart surgery. —Use of five percent dextrose in water for the priming volume. *New Engl. J. Med.* **266** : 1078~1084, 1962.
- 22) Hepps, S. A., Roe, B. B., Wright, R. R. and Gardner, R. E. : Amelioration of the pulmonary postperfusion syndrome with hemodilution and low molecular weight dextran. *Surgery* **54** : 232~243, 1963.
- 23) Paton, B. C., Rosenkrantz, J. G. and Blount, S. G. Jr. : Clinical and physiological results of perfusion with diluted blood. *Circulation* **29** : 63~66, 1964.
- 24) 桜川信男, 高橋 薫, 星山真理, 松岡松三 : 血管内凝固亢進症候群と阻害因子。日本血液学会誌 **40** : 218~226, 1975.
- 25) 荒木 威, 則武正三, 生駒義人, 提嶋 正, 中村和夫 : 体外循環中の溶血に対する ハプトグロビンの効果について。胸部外科 **32** : 663~669, 1979.
- 26) Bunn, H. F. and Jandl, J. H. : Control of hemoglobin function within the red cell. *New Engl.*



- J. Med.* **282** : 1414~1420, 1970.
- 27) Sugeran, H. J., Davidson, D. T., Vibul, S., Delivoria-Papadopoulos, M. and Miller, L. D. : The basis of defective oxygen delivery from stored blood. *Surg. Gynecol. Obstet.* **131** : 733~741, 1970.
- 28) Stewart, J. W. and Sturridge, M. F. : Hemolysis caused by tubing in extracorporeal circulation. *Lancet* **1** : 340~342, 1959.
- 29) Björk, V. O. and Rodriquez, L. : The influence of high oxygen pressure on hemolysis. *Acta chir. Scand.* **117** : 31~34, 1959.
- 30) Mengel, C. E., Kann, H. E. Jr., Heyman, A. and Metz, E. : Effects of *in vivo* hyperoxia on erythrocytes. II. Hemolysis in a human after exposure to oxygen under high pressure. *Blood* **25** : 822~829, 1965.
- 31) Ferbers, E. W. and Kirklin, J. W. : Studies of hemolysis with a blastic-sheet bubble oxygenator. *J. Thorac. Surg.* **36** : 23~32, 1958.
- 32) Hodges, P. C. Jr., Cardozo, R., Thevenet, A. and Lillehei, C. W. : Comparison of relative merits of occlusive and nonocclusive pumps for open-heart surgery: together with description of simple flow-metering method for clinical use. *J. Thorac. Surg.* **36** : 470~478, 1958.
- 33) Howland, W. S. and Schweizer, O. : Blood warming and hemolysis. *Anesthesiology* **26** : 223~224, 1965.
- 34) Morris, K. N., Kinross, F. M. and Stirling, G. R. : Hemolysis of blood in the pericardium: The major source of plasma hemoglobin during total body perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **49** : 250~258, 1965.
- 35) Coles, J. C., Buttigliero, J. R. and Aust, J. : Hemodilution during extracorporeal circulation: A preliminary report of its effect on hemolysis. *Canad. J. Surg.* **7** : 438~442, 1964.
- 36) Trimble, A. S., Hait, M. R., Osborn, J. J. and Gerbode, F. : Mannitol and extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **49** : 307~312, 1965.
- 37) Noble, T. C. and Abbot, J. : Hemolysis of stored blood mixed with isotonic dextrose-containing solutions in transfusion apparatus. *Brit. Med. J.* **2** : 865~866, 1959.
- 38) Britten, A., Salzman, E. W., Grove-Rusmussen, M. and Shaw, R. S. : The use of ACD bank blood and fresh heparinized blood in open-heart surgery. A comparative coagulation study. *Transfusion* **3** : 368~375, 1963.
- 39) 唐沢弘文, 小河原当元, 桑沢秀雄, 岡松孝雄, 月岡照晴, 藤井浩一, 金漢相, 森本和大, 石井淳一 : 体外循環と溶血第1報, 第18回日本胸部外科学総会演題 B-54, 1965.
- 40) Herman, E. C. : Serum haptoglobins in hemolytic disorders. *J. Lab. Clin. Med.* **57** : 834~847, 1961.
- 41) Andersen, M. N., Mouritzen, C. V. and Gabrieli, E. : Mechanisms of plasma hemoglobin clearance after acute hemolysis—studies in open-heart surgical patients—. *Ann. Surg.* **163** : 529~536, 1966.
- 42) 気賀沢昭三 : 人工心肺装置における溶血とその対策について. *総合医学* **17** : 83~102, 1960.
- 43) Gilligan, D. R., Altschule, M. D. and Katersky, E. M. : Studies of hemoglobinemia and hemoglobinuria produced in man by intravenous injection of hemoglobin solution. *J. Clin. Invest.* **20** : 109~176, 1941.
- 44) Ottenberg, R. and Fox, C. L. : Rate of removal of hemoglobin from the circulation and its renal threshold in human being. *Am. J. physiol.* **123** : 516~525, 1938.
- 45) Laurell, C. B. and Nyman, M. : Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. *Blood* **12** : 493~506, 1957.
- 46) Lathem, W. : The renal excretion of hemoglobin. Regulatory mechanisms and the differential excretion of free and protein-bound hemoglobin. *J. Clin. Invest.* **38** : 652~658, 1959.
- 47) Marray, R. K., Connell, G. E. and Pert, J. M. : The role of haptoglobin in the clearance and distribution of extracorporeal hemoglobin. *Blood* **17** : 45~53, 1961.
- 48) 大城 孟, 吉岡敏治, 鶴銅 卓 : ハプトグロビン投与による溶血性腎障害の防止 (その3). *最新医学* **30** : 2238~2246, 1975.
- 49) Fairley, N. H. : Methaemalbumin, Part I. Clinical aspects. Part II. Its synthesis, chemical behavior and experimental production in man and animals. *Quart. J. Med.* **10** : 95~114, 1941.
- 50) Neale, F. C., Aber, G. M. and Northam, B. E. : The demonstration of intravascular haemolysis by means of serum paper electrophoresis and modification of Shumm's reaction. *J. Clin. Path.* **II** : 206~219, 1958.
- 51) Bernstein, E. F., Blackshear, P. L. Jr. and Keller, K. H. : Factors influencing erythrocyte destruction in artificial organs. *Am. J. Surg.* **114** : 126~138, 1967.
- 52) Kvarstein, B., Cappelen, C. Jr. and Österud, A. : Blood platelets and leucocytes during cardiopulmonary bypass. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **8** : 142~145, 1974.
- 53) de Leval, M., Hill, J. D., Mielke, C. H. Jr. : Platelet kinetics during extracorporeal circulation. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* **18** : 355~358, 1972.
- 54) Mielke, C. H. Jr., de Leval, M., Hill, J. D., Maan, M. F. and Gerbode, F. : Drug influence on platelet loss during extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **66** : 845~854, 1973.
- 55) 長田博昭, 川田忠典, 保尊正幸, 舟木成樹, 荒瀬

- 一巳, 稗方富蔵, 野口輝彦: 体外循環中の血小板に対する Prostaglandin  $E_1$  の保護効果に関する臨床的並びに実験的研究. 日胸外誌, **30**: 1656~1663, 1982.
- 56) 川田忠典, 長田博昭, 岡田忠彦, 水谷邦一, 稗方富蔵, 野口輝彦: 膜型肺を用いた乳幼児開心術——気泡型肺との比較——. 小児外科 **10**: 1105~1111, 1978.
- 57) Hill, J. D., de Leval, M. R., Mierke, C. H. Jr., Bramson, M. L. and Gerbode, F.: Clinical prolonged extracorporeal circulation for respiratory insufficiency: Hematological effects. *Trans. Am. Soc. Intern. Organs* **18**: 546~552, 1972.
- 58) Bartlett, R. H., Burns, N. E., Fong, S. W., Gazzaniga, A. B., Achauer, B. M. and Fraile, J.: Prolonged partial venoarterial bypass: physiological, biochemical and hematological responses. *Surg. Forum* **23**: 178~180, 1972.
- 59) 川田忠典, 荒瀬一己, 藤岡照裕, 舟木茂樹, 長田博昭, 岡田忠彦, 稗方富蔵, 野口輝彦: 膜型肺による体外循環と血小板保全について. 日胸外誌 **28**: 1636~1642, 1980.
- 60) Gans, H., Krivit, W.: Problems in hemostasis during open-heart surgery IV. On the changes in the blood clotting mechanism during cardiopulmonary bypass procedure. *Ann. Surg.* **155**: 353~359, 1962.
- 61) McKenzie, F. N., Dhall, D. P., Arfors, K. E., Nordlund, S. and Matheson, N. A.: Blood platelet behaviour during and after open-heart surgery. *Brit. Med. J.* **2**: 795~798, 1969.
- 62) Salzman, E. W.: Blood platelets and extracorporeal circulation. *Transfusion* **3**: 274~277, 1963.
- 63) Hennessy, V. L. Jr., Hicks, R. E., Niewiarowski, S., Edmunds, L. H. Jr. and Colman, R. W.: Function of human platelets during extracorporeal circulation. *Am. J. physiol.* **232**(6): H622~628, 1977.
- 64) 磯村勝美: 体外循環における血小板機能および血小板の保護に関する研究. 日胸外会誌 **27**: 1235~1249, 1979.
- 65) 舟木茂樹, 川田忠典, 長田博昭, 保尊正幸, 正木久朗, 荒瀬一己, 稗方富蔵, 野口輝彦: 膜型肺と気泡型肺体外循環中の血小板機能について——特に  $\beta$ -Thromboglobulin による比較検討(第一報)——. 日本胸部外科学会総会, 1982年10月.
- 66) 野口輝彦: 体外循環とくに乳幼児症例について. 山村秀夫 編: 酸塩基平衡ハンドブック. 真興交易医書出版部, 東京, 156~164, 1970.
- 67) Rådegran, K., Arén, C. and Teger-Nilsson, A. C.: Prostacyclin infusion during extracorporeal circulation for coronary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **83**: 205~211, 1982.
- 68) Faichney, A., Davidson, K. G., Wheatley, D. J., Davidson, J. F. and Walker, I. D.: Prostacyclin in cardiopulmonary bypass operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **84**: 601~608, 1982.
- 69) Laufer, N., Merin, G., Grover, N. B., Pessachowicz, B. and Borman, J. B.: The influence of cardiopulmonary bypass on the size of the human platelets. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **70**: 727~731, 1975.
- 70) Selmonosky, C. A. and Flege, J. B. Jr.: The effect of small doses of potassium on postoperative ventricular arrhythmia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **53**: 349~352, 1967.
- 71) Lee, W. H. Jr., Krumhaar, D., Fonkalsrud, E. W., Schjeido, O. A. and Maloney, J. V. Jr.: Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* **50**: 29~39, 1961.
- 72) Moncada, S. and Vane, J. R.: Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane  $A_2$  and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.* **30**: 293~331, 1979.
- 73) 砂田輝武, 志水 浩, 河合 進, 北村 斉, 森本接夫, 重本弘定, 津田弘純, 大野 致, 中矢良一: 体外循環における線維素溶解現象. 臨床外科 **19**: 178~184, 1964.
- 74) Porter, J. M. and Silver, D.: Alterations in fibrinolysis and coagulation associated with cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **56**: 869~878, 1968.
- 75) 田口善作: 体外循環に関連する血液凝固系線溶系機能の変動. 日胸外会誌 **22**: 1095~1111, 1974.
- 76) Brombäck, M., Norén, I. and Senning, Å.: Coagulation disturbance during extracorporeal circulation and the postoperative period. *Acta Chir. Scand.* **127**: 433~445, 1964.
- 77) Shanberge, J. N., Sarelis, A. and Regan, E. E.: The effect of heparin on plasma thromboplastin formation. *J. Lab. Clin. Med.* **54**: 501~511, 1957.
- 78) Kendall, A. G. and Lowenstein, L.: Alteration in blood coagulation and hemostasis during extracorporeal circulation Part I. *Canad. Med. Ass. J.* **87**: 786~790, 1962.
- 79) Tice, D. A., Reed, G. E., Clauss, R. H. and Worth, M. H.: Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open-heart operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **46**: 673~679, 1963.
- 80) 岩堀嘉和: 開心術症例における血液凝固因子の変動. 日胸外会誌 **19**: 1092~1117, 1971.
- 81) 西島早見, 藤井雅義, 山中学: 体外循環に伴う血小板数とその機能の変動. 胸部外科 **29**: 183~188, 1976.
- 82) Carlson, R. G., Landé, A. J., Landis, B., Rogoz, B., Baxter, J., Patterson, R. H. Jr., Stenzel, K. and Lillehei, C. W.: The Landé-Edwards membrane oxygenator during heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **66**: 894~905, 1973.
- 83) Dutton, R. C., Edmunds, L. H., Hutchinson, J. C. and Roe, B. B.: Platelet aggregate embolism produced in patients during cardiopulmonary bypass



- with membrane and bubble oxygenators and blood filters. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **67** : 258~265, 1974.
- 84) Siderys, H., Herod, G. T., Halbrook, H., Pittman, J. N., Rubush, J. L., Kasbaker, V. and Berry, G. R.: A comparison of membrane and bubble oxygenation as used in cardiopulmonary bypass in patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **69** : 708~712, 1975.
- 85) Wright, J. S., Fisk, G. C., Torda, Stacey, R. B. and Hicks, R. G.: Some advantages of the membrane oxygenator for open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **69** : 884~890, 1975.
- 86) Clark, R. E., Beauchamp, R. A., Margath, R. A., Brooks, J. D., Ferguson, T. B. and Weldon, C. S.: Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **78** : 655~666, 1979.
- 87) Edmunds, L. H., Ellison, N., Colman, R. W., Niewiarowski, S., Rao, A. K., Addonizio, P. Jr., Stephenson, L. W. and Edie, R. N.: Platelet function during cardiac operation comparison of membrane and bubble oxygenators. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **83** : 805~812, 1982.
- 88) 安斉徹男, 桜井達夫, 家里 裕, 坂内五郎: 人工心肺. 現代医療 **12** : 971~978, 1980.
- 89) 桜井達夫: Prostaglandin E<sub>1</sub> の体外循環への応用. 日胸外会誌 **30** : 1850~1859, 1982.
- 90) 三枝正裕, 水野 明, 川田忠典, 長田博昭, 小藤田敬介, 荒井太紀雄, 安斉徹男, 荒木 威, 坂本雅彦, 藤田 毅, 公文啓二, 南川 紀, 水川 豊, 星野俊一, 猪狩次雄, 曾田益弘, 青景和英, 村上忠司, 久保田宏, 村田修一, 林 外央英, 小松作蔵, 佐々木孝: 人工心肺による体外循環とPGE<sub>1</sub>. 現代医療 **14** : 1423~1429, 1982.
- 91) Addonizio, V. P. Jr., Strauss, J. F., Colman, R. W. and Edmunds, L. H. Jr.: Effects of prostaglandin E<sub>1</sub> on platelet loss during *in vivo* and *in vitro* extracorporeal circulation with a bubble oxygenator. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **77** : 119~126, 1979.
- 92) Kawashima, Y., Yamamoto, Z. and Manabe, H.: Safe limits of hemodilution in cardiopulmonary bypass. *Surgery* **76** : 391~397, 1974.
- 93) 岩 喬, 河北公孝, 土屋和弘: 自家血体外循環法. 岩 喬, 藤本 淳, 榊原欣作 編: 体外循環の最近の進歩. 日本人工臓器学会, 東京, 43~52, 1978.
- 94) 隅田幸男: 冷凍自家血液(Frozen autologous blood) 充填人工心肺による開心術. 岩 喬, 藤本 淳, 榊原欣作 編: 体外循環の最近の進歩. 日本人工臓器学会, 東京, 53~58, 1978.
- 95) Cosgrove, D. M., Thurer, R. L., Lytle, B. W., Gill, C. G., Peter, M. and Loop, F. D.: Blood conservation during myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.* **28** : 184~189, 1979.
- 96) Winton, T. L., Charrette, E. J. P. and Salerno, T. A.: The cell saver during cardiac surgery: Does it save? *Ann. Thorac. Surg.* **33** : 379~381, 1982.
- 97) 萩原秀男, 宮本 晃, 矢ヶ崎千良, 田野井 均, 隈部時雄, 伊良子光正, 瀬在幸安: 体外循環後血液の使用に関する研究——とくに Haemonetics Cell Saver による検討——. 人工臓器 **8** : 402~406, 1979.
- 98) Moran, J. M., Babka, R., Silberman, S., Rice, P. L., Pifarre, R., Sullivan, H. J. and Montoya, A.: Immediate centrifugation of oxygenator contents after cardiopulmonary bypass——Role in maximum blood conservation——. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **76** : 510~517, 1978.
- 99) Gorman, R. R.: Modulation of human platelet function by prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub>. *Fed. Proc.* **38** : 83~88, 1979.