Osaka University Knowledge Archive

Title	体循環の無拍動流化の生体におよぼす影響に関する実験的研究 : 補助人工心臓を用いた慢性覚醒状態での検討
Author(s)	巽, 英介
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3052218
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

大阪大学医学雑誌
第42巻第11号 平成2年11月

体循環の無拍動流化の生体におよぼす影響に関する実験的研究
- 補助人工心臓を用いた慢性覚醒状態での検討 -

Experimental Analysis of Early Circulatory Response to Non-pulsatile Systemic Perfusion: A Study Using Ventricular Assist Device in Chronic Awake Model

大阪大学医学部外科系第一外科学

Dept. of Surgery I, Osaka Univ. Med. School

巽　英介
Eisuke Tatsumi

(平成2年9月27日受付)

Physiological responses to the conversion of the systemic flow pattern from pulsatile to nonpulsatile were assessed in an awake chronic animal model. A pulsatile pump (PP) was first implanted in 5 goats as a complete left heart bypass, and 2 weeks later the systemic perfusion was converted to nonpulsatile while the animal was awake through a quick change of PP to a centrifugal pump (NP). The NP output was controlled to maintain the same mean aortic pressure as before the conversion. The perfusion flow, systemic vascular resistance, oxygen consumption, serum lactate level, plasma levels of adrenalin and noradrenalin, plasma renin activity, and plasma angiotensin II and aldosterone levels were measured. It was found that these parameters did not show significant changes from the control levels with PP in the first 48 hours after conversion to nonpulsatile perfusion, although a slight increase in perfusion flow was seen in association with anemia. The results show that the rapid conversion of systemic circulation to nonpulsatile perfusion does not affect the hemodynamic characteristics and vasoactive hormonal status in awake mammals in a relatively early phase.

Keywords: Nonpulsatile systemic circulation, Ventricular assist device, Centrifugal pump

緒言

生体の血液循環における拍動性の生理的意義，ならびに拍動と無拍動の影響に関して，これまで多くの研究がなされてきた．当初は生理学等の分野での基礎的研究が行なわれてきたが[1-8]，その後心臓外科領域においてもこの問題が広く検討されるに至った．すなわち，ローラーポンプを用いた人工心肺装置の使用で無拍動流による体循環維持がなされるようになり，無拍動流体循環の実験的，臨床的研究が進められてきた[9-15]．さらに最近では，重症心不全患者に対する左心バイパスとして，遠心ポンプや大動脈内軸流ポンプ等の無拍動流ポンプを用いる機会も増加し[16, 17]，体循環の無拍動流化が生体にいかなる影響をおよぼすかが臨床上重要な問題となってきている．

無拍動流体循環の生体への影響についてこれまで行なわれてきた実験的および臨床的検討は，全身麻酔や人工心肺装置を用いた体外循環という特殊な状況下で行なわれたものがほとんどである．かかる状況では，他の生体の条件に種々の非生理的な条件がともない，無拍動の生体におよぼす影響を厳密に検討するという点では問題が多かった．これらの修飾因子を可及的に除外するためには，生体が覚醒の状態において検討を行なう必要がある．これまで慢性動物実験で覚醒下での無拍動流体循環による検討も報告され，その生理的特徴はある程度明らかにされている[18-23]．しかし，無拍動流の生体への影響を明らかにするた

めには，拍動流から無拍動流へ変換された時の急性期，および急性期から慢性期にかけての生体反応を検討する必要がある．このような観点からみると，これまで慢性実験においても，覚醒下に体循環を無拍動流化して生体の反応を詳細に検討した報告はみられない．

本研究では，慢性動物実験モデルで拍動流ポンプを用いて完全左心バイパス状態を作成し，術後安定期に拍動流ポンプを無拍動流ポンプに交換することにより，手術侵襲を与えることなく覚醒下で体循環を無拍動流化させた．そして，かかる状況での生体の反応を，血行動態と循環調節性ホルモン動態の変動の面より明らかにすることを目的とした．

対象および方法

１．拍動流ポンプシステム，送脱血カニューラ，および無拍動流ポンプシステム

本実験では，拍動流ポンプ(PP)システムとして空気圧駆動ダイアフラム型の補助人工心臓(VAD)[24,25]を用いた(図１)．血液ポンプはその内面をセグメント化ポリエ- テルポリウレタン(TM シリーズ，東洋紡績社)で処理したもので，最大１回拍出量は 70ml，最大分時拍出量は 7.0 L/min である．制御駆動装置には，東洋紡績社製の VCT-100 を用いた．送血カニューラは，内径 1/2 インチの塩化ビニル製チューブの先端に径 12 mm の人工血管(Cooley Low Porosity Woven Graft，Meadox Medicals 社)を取り付けたものを用いた．また脱血カニューラは，内径 1/2 インチの塩化ビニル製チューブを弯曲させて側孔をあけ，左心房から挿入し先端を左心室まで進め，左心房ならびに左心室の両者から同時脱血できるようにしたものを用いた．送脱血カニューラともに内面を抗血栓性ポリウレタン(TM-3，東洋紡績社)でコーティングして使用した．

無拍動流ポンプ(NP)は，山羊の背中に固定し得る小型のものとして工業用遠心ポンプ(MD-10，イワキ社)を用いた(図１)．交流モーター(AC100 ボルト，最大消費電力 35 W)により駆動し，最大拍出量は 12 L/min，重量は 0.8 kg である．ポリプロピレン製血液室の容量は 16 ml であり，抗血栓性処理は行なわなかった．血液室と外部は完全に遮断され，インペラーの回転は血液室外部のモーターと磁力結合することにより行なった．

２．実験方法

実験動物には，体重 40～64 kg(平均体重 51.0 kg)の成山羊５頭を用いた．atropine sulfate(0.01 mg/kg)筋肉内注射による前投薬の後、ketamine HCl(10 mg/kg)の筋肉内注射および halothane の吸入による全身麻酔導入下に気管内挿管し，レスピレーターを装着して調節呼吸とした．halothane および suxamethonium chloride 使用下に，右側臥位にて第５肋骨床で左開胸した．内胸動脈および内胸静脈から圧測定用カテーテルを挿入し，それぞれ大動脈弓部および右心房まですすめて大動脈圧および右心房圧を測定した．心嚢を開き,左心室心尖および左心耳から圧測定用カテーテルを挿入し,左心室圧および左心房圧を測定した．また，大動脈根部に電磁流量計(MFV-2100，日本光電社)プローブを装着し，大動脈根部血流量を測定した．下行大動脈に部分遮断下に人工血管付送血カニューラを縫着し，左心房に脱血カニューラ用カフを逢着した．heparin sodium(300 単位/kg)を静脈内投与し，左心房カフから左心房壁を通して脱血カニューラを挿入した．脱血カニューラは，側孔を左心房内に位置させるように先端を左心室内まで挿入した．送脱血カニューラに VAD を接続し，左心房・左心室脱血，下行大動脈送血による左心バイパスを開始した．ポンプ送血量は，送血カニューラに挿入したカニュレーション型のプローブを介し，電磁流量計(MFV-2100，日本光電社)により測定した．以上の圧および血流量，心電図をポリグラフ(モデル 361 およびモデル 8M14，日本電気三栄社)で連続記録，モニターした．

手術後２週間は，抗凝血薬療法を行なうことなく，左心房・左心室脱血による左心系の完全バイパス状態(左心バイパス率すなわち左心バイパス流量／左心系総拍出量として 100%)で,VAD による拍動流体循環を維持した．VAD の拍出数は，実験動物の自己心拍数とは関係なく 90 beats/min で一定とし，ポンプ拍出量は 100 ml/kg/min となるように設定した．なお拍出数の設定は，成山羊の心拍数の正常範囲(70～130 beats/min)[26]を考慮し，送血量の設定は，当施設の無侵襲成山羊の心拍出量が 96.9±16.9 ml/kg/min (n=7)であったことを参考とした．術後１～３日間は維持輸液を，また術後３～５日間は抗生剤投与を適宜行なった．動物は，ケージ内で首を柵で左右方向に固定された状態で，自由に立位および座位をとることを可能とし，飲水，摂食は常時許された状態で管理した．

２週間の管理の後，以下の実験的操作を加えた．すなわち，実験動物が安静状態にある時に VAD を NP に迅速に交換し，体循環を拍動流から無拍動流化した．ポンプ交換は，予め充填した NP に取り付けたチューブと元の送脱血カニューラを２箇所で接続することにより行なった．ポンプ交換前から heparin sodium の持続静脈内投与(10 単位/kg/時間を基準)を開始し，以後実験終了時まで賦活化凝固時間(ACT)が 200～400 秒となるように管理した。NP への交換後の送血量は平均大動脈圧が拍動流体循環時と等しくなるように設定し，以後の送血量も平均大動脈圧がほぼこの値となる様に調節した．

３．測定項目および測定時点

血行動態の指標として潅流量，全末梢血管抵抗，全身酸素消費量，血清乳酸値を測定または算出した．さらに循環調節性ホルモン動態の指標として,血中カテコラミン値(アドレナリン値およびノルアドレナリン値)，血漿レニン活性，血漿アンギオテンシン㈹値，血漿アルドステロン値を測定した．その他一般血液学的，生化学的検査として，血中ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，赤血球数，白血球数，血小板数，血清遊離ヘモグロビン濃度，血清総蛋白濃度，血清クレアチニン値，血清 GOT 値，血清 LDH 値，血漿フィブリノゲン値，血漿アンチトロンビン㈹値を測定した．

実験は終始自己の左心からの拍出が全くない状態，すなわち 100%左心バイパス下で行なったので，ポンプの送血量をもって生体の体循環に送られる血液量すなわち潅流量とした．全末梢血管抵抗は，平均大動脈圧− 平均右心房圧較差と潅流量から，また全身酸素消費量は，同時に測定した大動脈血および右心房血の酸素含量と潅流量からそれぞれ算出した．血液ガス分析には血液ガス分析装置(ABL-2,Radiometer 社)を用いた．血清乳酸値は酵素法で，血中カテコラミン値は高速液体クロマトグラフィー法で測定した．血漿レニン活性，血漿アンギオテンシン㈹値，血漿アルドステロン値は，ラジオイムノアッセイ法で測定した．各測定は，実験動物が立位安静の状態で行なった．

測定時点は，拍動流体循環時には無拍動流化の３日前および直前とした．ポンプ交換後は，１，２，３，６，12，24，および 48 時間後とした．

４．血液学的，生化学的，および内分泌学的検査での正常値について

血清乳酸値，血漿レニン活性，血漿アンギオテンシン㈹値，血漿アルドステロン値，および一般血液学的，生化学的検査に関しては，無侵襲の山羊より採取した値を正常値として，採取データの評価の参考とした．ただし血中カテコラミン値に関しては，厳密な意味での無侵襲の山羊の安静時の正常値が得られないことより，人の正常範囲をもって採取データの評価の参考とした．

５．統計学的処理

統計学的処理は，Student T-test を用い，経時的変化については paired T-test を，正常値との比較は unpaired T-test を用いて，$p<0.05$ をもって有意差ありとした．

結果

１．総合成績

５例とも，VAD 装着術後３時間以内に気管内チューブを抜管でき，１日以内に胸腔ドレーンを抜去できた.拍出回数 90 beats/min,送血量 100 ml/kg/min の条件下では,安静時および通常の体動時とも終始 100%の左心バイパス状態であった(図２)．この状態で２週間の間，血圧，尿量，全身状態等からみて安定した体循環を維持した．無拍動流化３日前および直前の一般血液学的，生化学的検査では，血中ヘモグロビン濃度で 9 g/dl 程度の軽度の貧血の所見以外は正常値と有意の差はなかった(表１，２)．

VAD から NP へのポンプ交換は全例迅速に施行し得た．ポンプ交換の間は一時的に軽度の低血圧をきたしたが，１分以内に NP による駆動に移行し得た．NP の駆動開始後は VAD 駆動時と同様に 100%の左心バイパス状態が持続された(図２)．NP による無拍動流体循環施行中自己心拍に同期した僅かの拍動性がみられ，その脈圧は 4.8±0.7 mmHg で拍動流時の 9.6%であった(図２)．

無拍動流体循環へ移行した後，1 頭目は抗凝血薬療法に起因する胸腔内出血で，2 頭目は血栓塞栓症で，それぞれ無拍動流化３時間後および 21 時間後に実験を中止した．他の３頭では無拍動流化後 48 時間目までデータ採取した後，さらに慢性実験を続けた．実験動物の全身状態は，上述の突発的な合併症を除いては全実験期間中を通じて，活動性や食欲を含めて良好であった．血液学的および生化学的検査(表１，２)では,血中ヘモグロビン濃度,ヘマトクリット値,および赤血球数はポンプ交換後から軽度の減少を認め，無拍動流化６時間後の血中ヘモグロビン濃度および 12 時間後のヘマトクリット値は前値に対して有意に低値をとった．一方，血清遊離ヘモグロビン値は有意の上昇を認めず，また血小板数も有意の変化を示さなかった．

２．体循環の無拍動流化による各パラメーターの変化

無拍動流化３日前，直前，および１時間後から 48 時間後までの，平均大動脈圧，右心房圧，潅流量，全末梢血管抵抗，全身酸素消費量，および血清乳酸値を表３に示した．また，血中アドレナリン値，血中ノルアドレナリン値，血漿レニン活性，血漿アンギオテンシン㈹およびアルドステロンの各値を表４に示した．各パラメーターの無拍動流化３日前および直前の値の間には有意の差を認めず，かつ血清乳酸値，血漿レニン活性,血漿アンギオテンシン㈹およびアルドステロンの各値は正常値に比し有意の差はなかった．血中アドレナリン値およびノルアドレナリン値は，正常範囲内(人)にあった．

平均大動脈圧の前値に対する変動は，全実験動物の各測定時点を平均すると 0.1±5.4 mmHg であり，目標とした平均大動脈圧を一定とする管理を行ない得た．右心房圧は無拍動流化前値 4.2±4.8 mmHg から無拍動流化１時間後 3.2±4.8 mmHg と有意な変化を認めず，以後も 3 mmHg 以内の変動で安定して推移した．

潅流量は，前値 106.8±20.0 ml/kg/min に対して無拍動流化１時間後 110.2±18.0 ml/kg/min と有意な変化を認めなかった．１時間以後の潅流量は増加傾向を示し，48 時間後には 126.7±17.7 ml/kg/min となったが，前値と比較して推計学的に有意な差はなかった(表３)．全末梢血管抵抗は，前値 1476±323 dyne・sec・cm^{-5} に対して１時間後 1429±285 dyne・sec・cm^{-5} と無拍動流化によって変化せず，以後減少傾向を示して 48 時間後には 1330±293 dyne・sec・cm^{-5} となったが，いずれの時点でも前値に対して有意の差は示さなかった(表３)．

全身酸素消費量は，前値と無拍動流化１時間後との間には有意の変化はなく，以後も前値と有意の差を示すことなく推移した(表３)．血清乳酸値も，無拍動流化１時間後以降 48 時間後まで前値に対して有意の差を認めることなく安定した値を示した(表３)．また，血清乳酸値のデータは各時点とも正常値に比し有意の差を認めなかった．

血中カテコラミン(表４)の内，アドレナリン値に関しては，前値に対して無拍動流化１時間後に有意の変化を認めず,以後も前値と比べて有意の差を認めることなく安定して推移した.ノルアドレナリン値も，前値に対して１時間後には有意の変化を認めなかった．その後のノルアドレナリン値は各測定時点で個体内での値の偏差が大きかったが，前値と比べて有意の差はなかった．また，これら血中カテコラミン値の各時点の平均値は正常範囲内(人)にあった．

血漿レニン活性，アンギオテンシン㈣およびアルドステロン値(表４)も，前値に対して無拍動流化１時間後に有意の変化を認めず，それ以降 48 時間後まで前値と有意の差を示すことなく安定して推移した．また，それぞれの各測定時点での値は正常値との間に有意の差を認めなかった．

考察

１．実験モデルについて

拍動流には拍動数や拍動パターンが要因として含まれ[27]，これを一定の状態に制御して検討を行なう必要がある．自然心臓を拍動流ポンプとして用いる限りこれらの要因を十分に制御することは困難である．この観点からこれまで種々の PP が用いられてきた[9,10]．本研究では PP として VAD を使用した．100％の左心バイパス下に拍出数を 90 beats/min，送血量を 100 ml/kg/min に制御することにより，圧および流量波形上自然心臓の拍動に近いものを得た．血液学的検査所見上軽度の貧血を認めたが，これはポンプ交換３日前および直前の検査所見に変化がなく，血清遊離ヘモグロビンも正常範囲に維持されていたことより，溶血によるものではなく VAD 装着手術時の外科的出血の影響と考えられた．また血小板数にも変化がなかったことから，VAD による有意の血液損傷は生じなかったと考えられた．以上より，本研究で用いた VAD システムは，本実験の PP システムとして適切なものであったと考えられる．

無拍動流に関しては，圧波形および流量波形上どの程度のものを無拍動流とするかが問題となる[27]．無拍動流体循環を行なうためには NP が必要であるが，これにはローラーポンプと遠心ポンプがあげられる．前者はポンプ自体に起因する拍動性が完全に消失せず，末梢血管抵抗が高い状態では特にこれが顕性化する可能性がある．一方後者は，そのポンプの性質上血液は全く無拍動で拍出されるが，ポンプの前負荷および後負荷の変化による影響を受ける性質があり，従って前負荷に拍動性の変動がある場合には送血流形態にも拍動性を生じる可能性がある．本研究では NP として遠心ポンプを用いたが，脱血部位に左心室が含まれており，自己心拍に一致する僅かの拍動性が残った．しかし実際の流量波形上拍動性はほとんど認められず，また脈圧についても 4.8±0.7 mmHg(拍動流時の 9.6％)であり，本研究の目的上問題とならないと考える．

血球傷害については，本研究ではポンプ交換後軽度の貧血の進行を認めたが，その推移と程度は採血量に一致しており，血清遊離ヘモグロビンの上昇も認めなかったことから，溶血に起因するものではないと考えられた．また血小板数も変化を認めず，NP による有意の血液損傷は発生していないと判断された．

拍動流と無拍動流の比較を行なう際の重要な条件設定として，どのパラメーターを一定に保つかという問題がある．過去の報告例の多くは，潅流量を一定に維持して血圧や末梢血管抵抗，液性調節因子等の変動をみている．しかし，圧受容体の反応に一次的に関与する因子は平均血圧や脈圧であり[1-3]，また腎の微小循環動態や機能には腎潅流圧の影響が大きいこと[4-6]を考慮すると，体循環の拍動の有無に対する生体の反応を検討するためには，平均大動脈圧を一定に保つ方がより妥当な条件設定であると考える．

一般に生体の循環系の神経性調節として，圧受容体刺激および延髄の血管運動中枢や心臓抑制中枢を介する血管系や心機能の調節が行なわれ，その結果末梢血管抵抗や心拍出量，さらには血流分布の変動が起

こる[1-3]．すなわち生体の反応は基本的に血圧を一定に制御する方向に働くのであり，この観点からみると，灌流量一定の条件で血圧の変動をみるよりも平均血圧を一定にして灌流量の変化を検討する方が，拍動の有無の影響をより正確に反映するものと考えられる．

２．体循環の無拍動流化による各パラメーターの変化

無拍動流化後 48 時間までの灌流量，全末梢血管抵抗，全身酸素消費量，血清乳酸値，および血中カテコラミン値や腎循環作動性液性調節因子の各値の変化をまとめると，これらの各パラメーターは全て無拍動流化１時間後から 48 時間後まで前値と比較して有意な差を認めなかった．灌流量と全末梢血管抵抗はその後緩徐ながら前者は増加，後者は減少する傾向を示したが，拍動流循環時と比べて有意な変化ではなかった．また他の血液学的所見や血中カテコラミン値においては，前値と大差のないレベルで安定して推移した．すなわち，覚醒下に最少の侵襲で体循環のみを拍動流から無拍動流に変換した場合，血行動態や循環調節性ホルモン動態には，明らかな変動を生じないことが示された．

本研究では平均大動脈圧を一定とする灌流量の調節を行なったが，灌流量自体も有意の変化を示さず，またこの状態での全末梢血管抵抗も変化しなかった．拍動の有無による全末梢血管抵抗の差異に関するこれまでの報告をみると，拍動流で低く無拍動流で高いとするものが多いが[5,9,11]，拍動の有無で差がなかったとする報告もみられる[12]．Boucher ら[10]や Wesolowski ら[13]は，とくに高灌流量での検討で両者間に差を認めなかったと報告している．本研究では，平均大動脈圧は 100 mmHg 前後であり，これを一定に維持するための灌流量は 100 から 130ml/kg/min であったことから高流量灌流実験ともいえる．従って，本研究の結果の全末梢血管抵抗について言えば Boucher らや Wesolowski らのものと同様ではあるものの，これを覚醒状態の慢性実験で確認したものと考える．

一方これまでの本研究と関連した報告においては，条件設定としてほとんどが灌流量を一定として比較検討を行なっている．従って，これまでの報告の結果を，平均大動脈圧を一定として灌流量をコントロールした本研究の結果と直接比較することは困難である．また，これまでの報告は全身麻酔あるいは人工心肺装置使用体外循環下での検討がほとんどであり，生体の反応は覚醒状態と大きく異なることが考えられる．慢性動物実験で覚醒状態の無拍動流循環を実施して拍動流循環時と血行動態の変化を比較した報告例はあるが[18-20]，手術侵襲のない覚醒状態で無拍動流化早期の全末梢血管抵抗の推移について検討したものはみられない．かかる観点よりみても，本研究の結果は意義のあるものと考える．

無拍動流体循環時の灌流量についてみると，Valdes ら[18]は牛を用いて左心系右心系ともに遠心ポンプでバイパスし，肺循環および体循環の両者を無拍動流で維持した実験モデルで検討を行なっている．そして，拍動流の全置換型人工心臓を装着した対照群に比して，慢性期において無拍動流循環群では灌流量として 20～25％多い量が必要であったとしている．また宮本ら[20]は山羊を用いた慢性実験での検討から，拍動流循環時より 20％以上灌流量を増加させることにより動物は生存可能であったと述べている．

本研究は無拍動流化 48 時間までの検討でありこれらとの比較は困難であるが，この間の灌流量は緩徐な増加傾向を示した．この変化は推計学的に有意のものではなかったが，無拍動流の影響も否定できない．しかし一方ではこの変化には貧血の関与も考えられることより，血中ヘモグロビン濃度と灌流量との関係を検討した．その結果，灌流量と血中ヘモグロビン濃度との間には $r = -0.89$，$p < 0.0001$ の有意な負の相関を認めた(図３)．このことから，本研究でみられた無拍動流化 48 時間以内の灌流量の緩徐な増加(全末梢血管抵抗では緩徐な減少)は，無拍動流化によるものよりも，貧血が原因となって生体の要求する必要灌流量が増加し，末梢血管や右心系を介してフィードバックが働いて灌流量の増加につながった可能性が示唆される．なお，上述の Valdes らおよび宮本らの報告では血中ヘモグロビン濃度については記されていない．貧血を生じやすい慢性動物実験において，この問題を抜きにして拍動性の有無と灌流量の関係を検討することには問題があると考えられる．

血中カテコラミン値については，急性実験や臨床例での検討の多くが拍動の有無による差異を認めなかったと述べており[14,15]，また慢性動物実験の報告では，NP 装着術後数日間は血中カテコラミン値は高値を示し，２週間目以降の安定期は正常範囲で推移したと述べられている[21]．しかし，手術侵襲のない状態で覚醒下に無拍動流化急性期の血中カテコラミン値の推移を検討した報告はない．本研究で無拍動流化１時間後以降 48 時間後までの時期において，血中カテコラミン値は拍動流循環時と変化せず正常範囲に保たれたことから，この時期において血圧とそれにみあう灌流量が十分維持されている条件では血中カテコラミン値の変化は生じがたいものと考えられる．

体液調節に関与する血漿レニン活性，アンギオテンシン㈤，およびアルドステロン値に関しては，本検討では無拍動流循環中を通じて拍動流循環時および正常値と比べて差を認めなかった．腎からのレニン分泌には当初は脈圧の影響が大きいとされていたが[7]，現在では脈圧の影響は殆どなく[8]，むしろ腎灌流圧(腎動静脈圧差)が大きく影響すると考えられている[6]．血漿レニン活性については，Golding ら[21,22]は３ヵ月以上におよぶ無拍動流循環期間中血漿レニン活性の変化は認めなかったと述べている．また Shoor ら[23]は覚醒動物で無拍動流化急性期から２日後までの推移を検討し，平均大動脈圧一定の状態でのレニン分泌動

態は変化しなかったと述べている．しかし，Golding らの検討では無拍動流化 48 時間以内の早期については明らかではなく，また Shoor らの検討は無拍動流化の時期が開胸下のポンプ装着術翌日であり，コントロールのレニン活性が高値である点に問題がある．

本研究により，覚醒下に手術侵襲を与えることなく体循環を無拍動流化した場合，その早期において血漿レニン活性は変化せず,またそれにともなうアンギオテンシン II 生成やアルドステロン分泌においても拍動流循環時と変わらない状態が維持されることが明らかとなった．

３．無拍動流体循環に対する生体の圧受容体反射からみた反応

体循環の無拍動流化による生体の血行動態の変化の原因として，圧受容体反射の関与が従来から指摘されている[27]．圧受容体反射の活動性は平均動脈圧に最も影響されるが[3]，同じ平均動脈圧では拍動流において活動性が高く[1]，その結果血管中枢刺激の抑制を経て全末梢血管抵抗の低下をもたらすといわれている[2]．一方拍動の有無は圧受容体の活動性に大きく影響しないという報告もみられる[3]．本研究で，平均大動脈圧一定の条件下での体循環の無拍動流化により全末梢血管抵抗は有意な変化を示さなかったことから，覚醒下に体循環を無拍動流化した場合には平均大動脈圧が一定の条件下では圧受容体反射を介する血行動態の変動は少ないものと推察される．

結論

成山羊(n＝５)を用いて,体外においた拍動流ポンプによる完全左心バイパス下の拍動流体循環を２週間行ない，その後遠心ポンプによる無拍動体循環に変化させ，２日間にわたって生体反応を検討した．循環制御は平均大動脈圧を一定とし,この条件下の血行動態と循環調節性ホルモン動態の推移について検討し，以下の結論を得た．

１．体循環の無拍動流化により，潅流量，全末梢血管抵抗は，ともに拍動流循環時に比し１時間後から 48 時間後にかけて有意の変化を示さなかった．また，全身酸素消費量，血清乳酸値も拍動流循環時に比し有意の変化を示さなかった．

２．血中アドレナリン値，血中ノルアドレナリン値，血漿レニン活性，血漿アンギオテンシン㈹値，および血漿アルドステロン値も,無拍動流化１時間後から 48 時間後まで拍動流循環時と比較して有意の変化を示さなかった．

３．体循環の無拍動流化はその早期において，平均体血圧を変化させない条件では，覚醒状態の生体に対し，血行動態および循環調節性ホルモン動態において有意の影響をおよぼさないことが明らかとなった．

稿を終えるに当り，本研究の御指導，御校閲を賜わりました恩師，川島康生教授，国立循環器病センター人工臓器部高野久輝部長，松田暉助教授に深甚なる謝意を捧げます．また，直接御指導を頂いた国立循環器病センター人工臓器部妙中義之室長，並びに御援助を下さった同部の諸氏に厚く御礼申上げます．

参考文献

1) Angell James JE: The effects of altering mean pressure, pulse pressure and pulse frequency of the impulse activity of baroreceptor fibers from the aortic arch and right subclavian artery in the rabbit. J Physiol (Lond) 214: 65-88, 1971
2) Angell James JE, deBurgh Daly M: Effects of graded pulsatile pressures on the reflex vasomotor responses elicited by changes of mean pressure in the perfused carotid sinus-aortic arch regions of dog. J Physiol (Lond) 214: 51-64, 1971
3) Ninomiya I, Irisawa H: Aortic nervous activities in response to pulsatile and nonpulsatile pressure. Am J Physiol 213: 1504-1511, 1967
4) Ritter ER: Pressure flow relationship in the kidney: Alleged effects of pulse pressure. Am J Physiol 168: 480-489, 1952
5) Skinner SL, McCubbin TW, Page IH: Control of renin secretion. Circ Res 15: 64-76, 1964
6) Kolff WJ: Discussion of reports on renal facrors in hypertension. Circulation 17: 672-682, 1958
7) Mandelbaum I, Burns WH: Pulsatile and nonpulsatile blood flow. JAMA 191: 657-660, 1965
8) Kohlstaedt KG, Page IH: Liberation of renin by perfusion of kidneys following reduction of pulse pressure. J Exp Med 72: 201-216, 1940

9) Trinkle JK, Helton NE, Bryant LR, Griffen WO: Pulsatile cardiopulmonary bypass: clinical evaluation. Surgery 68: 1074-1078, 1970
10) Boucher JK, Rudy LW, Edmunds LH Jr: Organ blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass. J Appl Physiol 36: 86-97, 1974
11) Nakayama K, Tamiya T, Yamamoto K, Izumi T, Akimoto S, Hashizume S, Iimori T, Odaka M, Yazawa C: High amplitude pulsatile pump in extracorporeal circulation with particular reference to hemodynamics. Surgery 54: 798-809, 1963
12) Singh RKK, Barratt-Boyes BG, Harris EA: Does pulsatile flow improve perfusion during hypothermic cardiopulmonary bypass? J Thorac Cardiovasc surg 79: 827-832, 1980
13) Wesolowski SA, Sauvage LR, Pinc RD: Extracorporeal circulation: the role of the pulse in maintenance of the systemic circulation during heart-lung bypass. Surgery 37: 663-682, 1955
14) Philbin DM, Levin FH, Kono K, Coggins CH, Moss J, Slater EE, Buckley M: Attenuation of the stress response to cardiopulmonary bypass by the addition of pulsatile flow. Circulation 64: 808-812,1981
15) Landymore RW, Murphy DA, Kinley CE, Parrott JC, Moffitt EA, Longley WJ, Quibi AA: Does pulsatile flow influence the incidence of postoperative hypertension? Ann Thorac Surg 28: 261-268, 1979
16) 松田　暉，大谷正勝，谷口和博，西垣恭一，大久保修和，大竹重彰，澤　芳樹，松若良介，高野　弘，三浦拓也，広瀬　一，川島康生：１歳未満小児の開心術後左心不全に対する遠心ポンプ(Bio-Pump, BP50)を用いた左心バイパスの検討．人工臓器 17: 972-975, 1988
17) Frazier OH, Nakatani T, Duncan JM, Parnis SM, Fuqua JM: Cinical experience with the Hemopump. Trans Am Soc artif Intern Organs 35, 604-606, 1989
18) Valdes F, Takatani S, Jacobs GB, Murakami T, Harasaki H, Golding LR, Nose Y: Comparison of hemodynamic changes in a chronic nonpulsatile biventricular bypass (BVB) and total artificial heart (TAH). Trans Am Soc Artif Intern Organs 26: 455-460, 1980
19) Yozu R, Golding LR, Shimomitsu T, Jacobs G, Watanabe T, Harasaki H, Nose Y: Exercise responce in chronic nonpulsatile and pulsatile TAH animals. Trans Am Soc Artif Intern Organs 31: 22-27, 1985
20) 宮本　晃，藤正　厳，井街　宏，滝戸直人，中島正治，満渕邦彦，本村喜代二，稲生紀夫，塚越　茂，渥美和彦：拍動型人工心臓ポンプと遠心ポンプを用いた非拍動流の生体に対する影響．人工臓器 12: 250-253, 1983
21) Golding LR, Jacobs G, Murakami T, Takatani S, Valdes F, Harasaki H, Nose Y: Chronic nonpulsatile blood flow in an alive, awake animal 34-days survival. Trans Am Soc Artif Intern Organs 26: 251-255, 1980
22) Golding LR, Murakami T, Harasaki H, Takatani S, Jacobs G, Yada I, Tomita K, Yozu R, Valdes F, Fujimoto K, Nose Y: Chronic nonpulsatile blood flow. Trans Am Soc Artif Intern Organs 28: 81-85, 1982
23) Shoor PM, Marzec UM, Griffith LD, Hammill FS, Dilley RB, Bearnstein EF: Renin Secretion in the chronically perfused pulseless calf: Evidence for failure of stimulation by decreased pulse pressure: Circ Res 45: 100-107, 1979
24) 高野久輝，妙中義之，松田武久，梅津光生，中村孝夫，林絃三郎，阿久津哲造，曲直部寿夫：臨床用補助人工心臓システムの開発- ポンプの改良と評価- ．人工臓器 12: 390-394, 1983
25) Takano H, Nakatani T, Taenaka Y, Umezu M: Development of the ventricular assist pump system: Experimental and clinical studies, In: Akutsu Tetsuzo, ads. Artificial Heart 1. Tokyo: Springer-Verlag, 1986: 141-150
26) Williams CSF. Chapter 11 Goat, In: Williams CSF, eds. Practical guide to laboratory animals. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1976: 93-108
27) Hickey PR, Buckley MJ and Philbin DM: Pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass: Review of a counterproductive controversy. Ann Thorac Surg 36: 720-737, 1983

抄録

成山羊５頭を用いて，拍動流ポンプによる完全左心バイパス下の拍動流体循環を遠心ポンプによる無拍動流体循環に変化させ，その生体反応の変化を２日間にわたって検討した．潅流条件として，平均大動脈圧を一定とした．潅流量，全末梢血管抵抗，全身酸素消費量，血清乳酸値，血中アドレナリン値，ノルアドレナリン値，血漿レニン活性，アンギオテンシン II，およびアルドステロンの各値は，無拍動流化１時間

後から 48 時間後まで拍動流循環時に対して有意の変化を示さなかった. 以上より, 体循環の無拍動流化は, 平均体血圧一定の条件では, 覚醒状態の生体に対して血行動態および循環調節性ホルモン動態に有意の影響をおよぼさないことが明らかとなった.

Table 1. Data of Hematological Parameters

Parameter	Normal Control	Pulsatile Perfusion		Nonpulsatile Perfusion (hours)				
		pre.1	pre.2	1	6	12	24	48
Hb(g/dl)	12.4±1.4	9.1±1.7	8.8±1.8[a]	9.0±2.0	7.7±1.3[b]	7.6±1.0	7.5±1.1	7.6±1.1
Ht(%)	36.1±5.6	24.4±6.8	24.1±6.5[a]	24.9±7.2	19.6±1.6	19.0±2.4[b]	19.0±2.8	18.8±2.8
RBC($\times 10^4/\mu l$)	907±150	672±225	660±180[a]	676±207	523±61	519±70	478±85	504±96
WBC($\times 10^2/\mu l$)	150±40	156±69	158±32	203±67	171±58	167±38	172±31	159±19
Plt($\times 10^4/\mu l$)	54.0±14.3	54.2±14.1	52.8±14.1	54.4±23.9	56.3±17.9	55.0±23.2	53.8±24.7	62.0±18.8
fHb(mg/dl)	15.9±8.5	15.0±3.6	18.5±7.4	15.0±5.8	18.8±10.3	15.3±3.3	18.7±10.9	20.7±11.1

Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, RBC: red blood cell, WBC: white blood cell, Plt: platelet,
fHB: plasma free hemoglobin
pre.1: data sampled 3 days before conversion of flow pattern
pre.2: data sampled just before conversion of flow pattern
a: $p<0.05$ versus Normal Control, b: $p<0.05$ versus pre.2

Table 2. Data of Blood Chemical Parameters

Parameter	Normal Control	Pulsatile Perfusion		Nonpulsatile Perfusion (hours)				
		pre.1	pre.2	1	6	12	24	48
TP(g/dl)	7.3±0.5	6.9±0.6	7.3±0.4	7.5±0.8	7.1±0.9	6.6±0.8	7.0±0.6	7.0±0.6
Cr(mg/dl)	1.0±0.2	0.8±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2	1.0±0.2	1.0±0.2	1.0±0.2	1.1±0.2
GOT(IU/L)	123±88	172±94	140±69	137±71	147±78	141±42	127±56	134±54
LDH(mg/dl)	965±378	1274±541	1152±436	1110±409	1090±441	1167±489	1406±771	1316±646
FGN(mg/dl)	286±104	270±84	275±100	311±79	232±36	286±41	323±21	272±80
ATⅢ(%)	111±23	112±16	115±11	115±11	105±9	101±12	105±10	113±2

TP: total protein, Cr: creatinine, GOT: glutamic oxaloacetic transaminase,
LDH: lactate dehydrogenase, FGN: fibrinogen, ATⅢ: antithrombinⅢ
pre.1: data sampled 3 days before conversion of flow pattern
pre.2: data sampled just before conversion of flow pattern

Table 3. Changes of Hemodynamic and Metablic Parameters

Parameter	Normal Control	Pulsatile Perfusion	Nonpulsatile Perfusion (hours)						
		pre	1	2	3	6	12	24	48
mAoP(mmHg)	——	101.0±14.1	100.4±12.8	96.6±10.6	95.8±8.1	97.8±9.5	97.0±8.0	100.0±10.2	101.0±8.8
RAP(mmHg)	——	4.2±4.8	3.2±4.8	3.6±3.8	3.6±4.2	3.0±5.1	4.0±6.0	4.3±7.4	5.0±7.8
TF(ml/kg/min)	——	106.8±20.0	110.2±18.0	108.6±18.9	113.0±26.4	110.8±27.9	113.0±21.7	125.3±15.3	126.7±17.7
SVR(dyne·sec·cm^5)	——	1476±323	1429±285	1391±255	1364±236	1364±242	1333±209	1330±271	1330±293
O_2 cons.(ml/min)	——	215.8±37.1	257.0±25.3	240.0±65.8	205.0±16.7	199.8±25.5	233.8±31.4	200.7±39.4	213.7±45.9
Lactate(mg/dl)	4.4±1.3	3.7±4.3	3.7±1.7	3.5±1.2	3.8±1.5	3.6±1.3	4.7±2.7	4.5±1.1	3.6±0.4

mAoP: mean aortic pressure, RAP: right atrial pressure, TF: total blood flow, SVR: systemic vascular resistance,
O_2 cons.: oxygen consumption

Table 4. Changes of Hormonal Parameters

Parameter	Normal Control	Pulsatile Perfusion	Nonpulsatile Perfusion (hours)						
		pre	1	2	3	6	12	24	48
AD(ng/ml)	0.00～0.12#	0.05±0.04	0.08±0.06	0.07±0.03	0.07±0.04	0.05±0.03	0.08±0.06	0.05±0.03	0.04±0.02
NAD(ng/ml)	0.06～0.50#	0.25±0.19	0.35±0.20	0.26±0.17	0.48±0.56	0.46±0.50	0.49±0.30	0.11±0.02	0.16±0.09
PRA(ng/ml/hour)	0.8±1.0	1.3±1.0	1.3±1.2	1.6±1.5	1.4±1.0	1.6±1.3	1.3±0.7	0.7±0.2	0.7±0.3
ATⅡ(pg/ml)	8.1±6.8	8.8±0.4	7.8±0.8	9.8±3.0	10.5±1.7	13.8±3.6	13.0±1.9	10.7±2.1	7.3±1.2
Ald.(pg/ml)	50.3±41.5	49.5±29.6	31.8±11.1	56.8±33.9	58.0±15.4	59.9±23.7	57.8±12.3	32.0±13.6	35.7±27.0

AD: adrenalin, NAD: noradrenalin, PRA: plasma renin activity, ATⅡ: angiotensinⅡ, Ald.: aldosterone
#: normal range of human

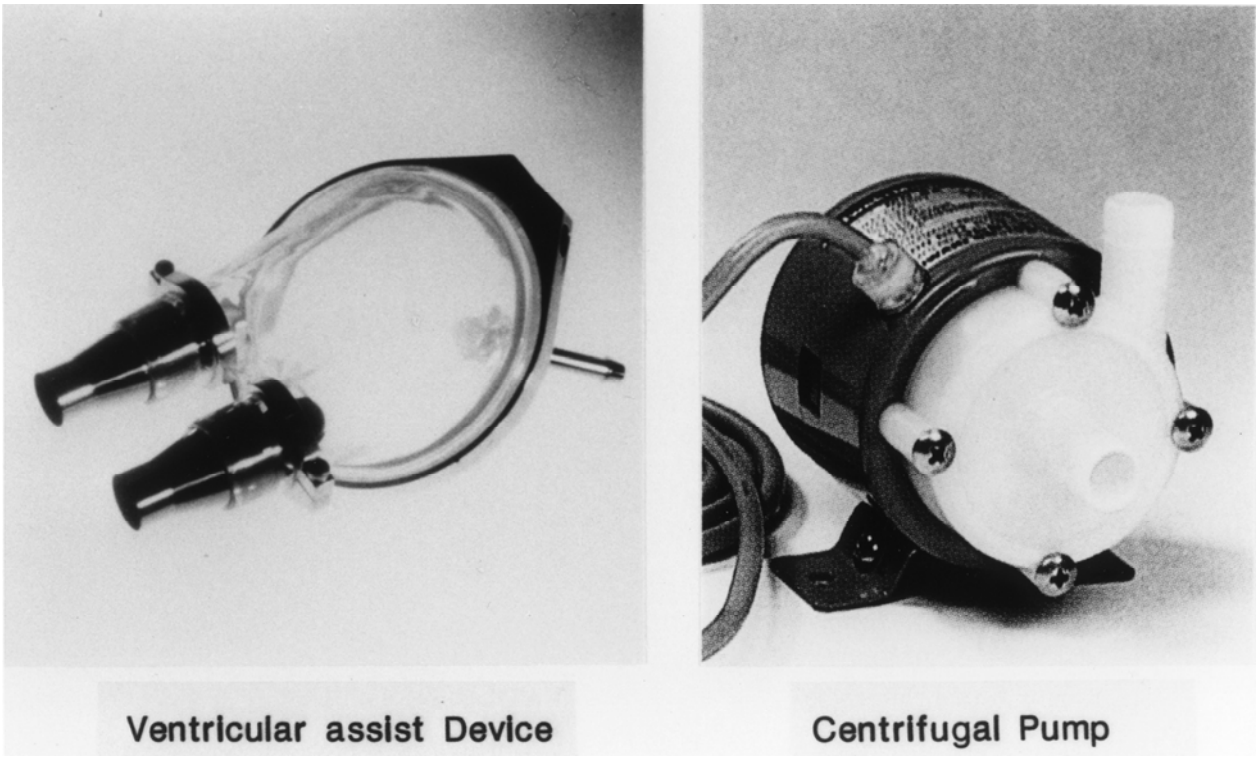

Figure 1. Left: Ventricular assist device as a pulsatile pump system. Right: Centrifugal pump as a nonpulsatile pump system.

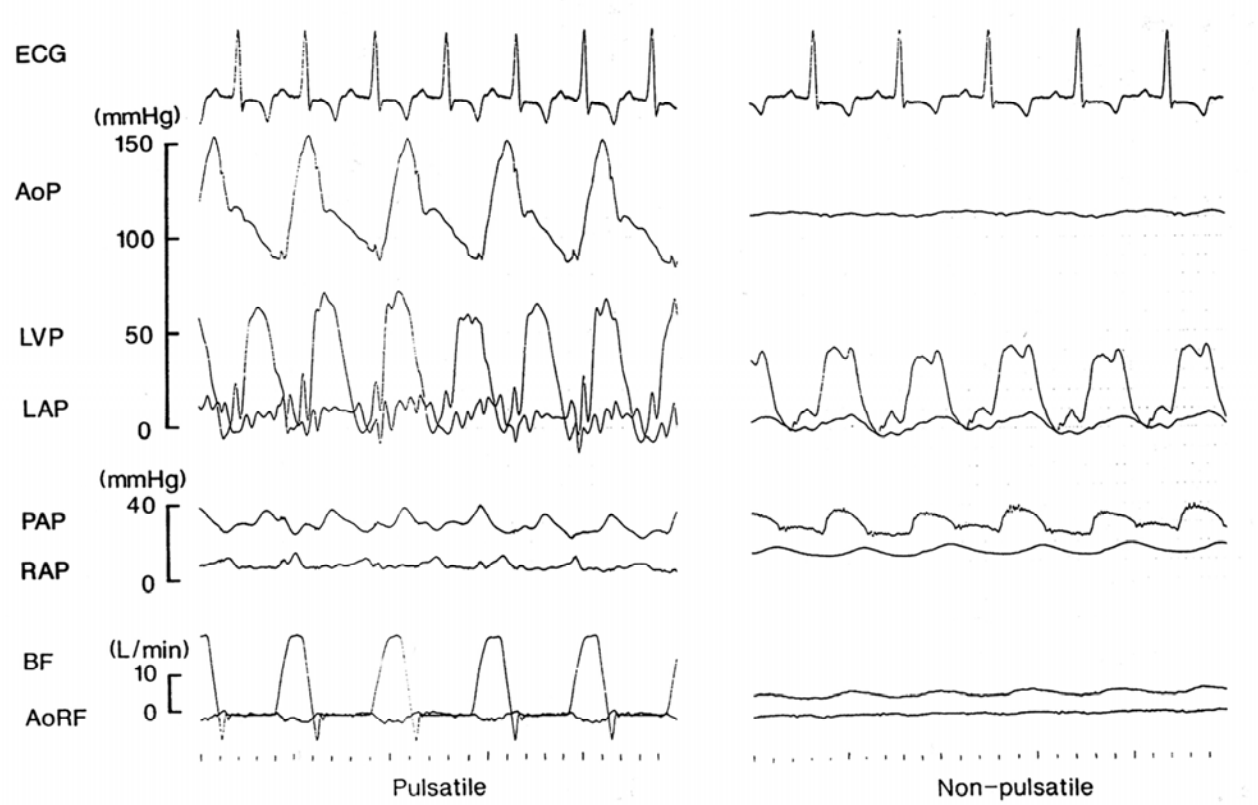

Figure 2. Pressure and flow tracings in pulsatile versus nonpulsatile systemic circulation. ECG: electrocardiogram, AoP: aortic pressure, LVP: left ventricular pressure, LAP: left atrial pressure, PAP: pulmonary arterial pressure, RAP: right atrial pressure, BF: bypass flow, AoRF: aortic root flow.

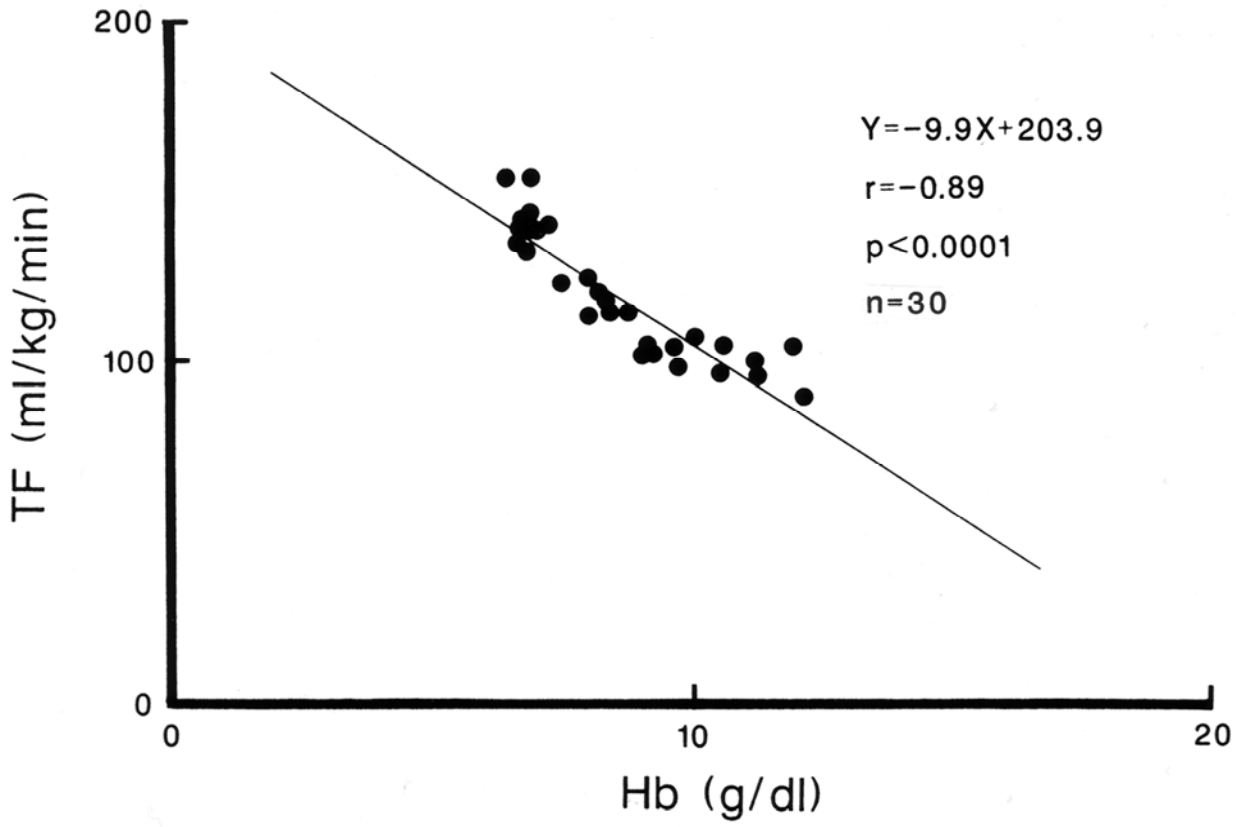

Figure 3. Correlation between blood hewmoglobin level (Hb) and total flow (TF)