

原 著

開心術における血管作動物質の変動に関する研究

——体外循環法と表面冷却低体温法について——

津 金 次 郎

信州大学医学部第二外科学教室

(主任: 降旗力男教授)

CHANGES OF VASOACTIVE SUBSTANCES ASSOCIATED WITH OPEN-HEART SURGERY

—COMPARATIVE STUDIES OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION
AND SURFACE-INDUCED DEEP HYPOTHERMIA—

Jiro TSUGANE

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Rikio FURIHATA)

TSUGANE, J. *Changes of vasoactive substances associated with open-heart surgery—Comparative studies of extracorporeal circulation and surface-induced deep hypothermia—*. Shinshu Med. J., 29: 300-317, 1981

Plasma kallikrein activity, plasma serotonin, and plasma catecholamine were measured during and after open-heart surgery in 17 patients with extracorporeal circulation and 10 patients with surface-induced deep hypothermia. Following results were obtained:

Plasma kallikrein which reflects the activation of kinin system showed no significant change during extracorporeal circulation, and significantly increased three hours after the termination of perfusion. However, there was no significant difference in plasma kallikrein between the patients with and without low cardiac output syndrome. In surface-induced deep hypothermia, plasma kallikrein showed no significant change during and after the operation.

Plasma serotonin significantly decreased during both extracorporeal circulation and hypothermia. Moreover, there was no significant difference in plasma serotonin between the patients with and without postoperative low cardiac output syndrome or pulmonary hypertension. It is assumed that plasma serotonin may not play an important role in regulating the blood pressure during or after open-heart surgery with either extracorporeal circulation or hypothermia.

Plasma epinephrine increased during and three hours after the operation in extracorporeal circulation and increased from three to twenty-four hours after the operation in hypothermia. Plasma norepinephrine revealed no change during and after the operation in extracorporeal circulation and increased after the operation in hypothermia. A significant increase of plasma epinephrine was found from three to eight hours after the operation in the patients with low cardiac output syndrome (LOS) compared to that of the patients without LOS. It is assumed

that there is a more marked release of epinephrine and it may be a more specific hormone in response to extracorporeal circulation and hypothermia than is norepinephrine.

(Received for publication ; January 12, 1981)

Key words ; 血漿カリクレイン活性 (plasma kallikrein activity)

血漿セロトニン (plasma serotonin)

血漿カテコールアミン (Plasma catecholamine)

体外循環 (extracorporeal circulation)

表面冷却低体温 (surface-induced deep hypothermia)

緒 言

開心術に伴う血中の血管作動物質の変動は、術中・術後における血圧調節、末梢血管抵抗の変動および術後低心拍出量症候群 low cardiac output syndrome (LOS) の発生などに重要な影響を及ぼすと考えられる。一方、近年に至り肺はガス交換のみならず、1種の内分泌臓器としてノルエピネフリン、アンギオテンシン、セロトニンおよびブラディキニンなどの血管作動物質の代謝に重要な役割を演じていることが明らかとなった¹⁾。現在、開心術の補助手段として体外循環法、表面冷却低体温法および表面冷却・体外循環併用法が用いられているが、体外循環においては、術中肺はバイパスされた状態であり、表面冷却低体温においては体温の低下とともに肺を含めて生体諸臓器の代謝機能は低下するのが通常であり、このような肺の代謝異常は血中の血管作動物質に特異な変動を及ぼすことが推測される。従来、開心術に伴う血管作動物質の変動としては、カテコールアミンが最も重要視され、開心術後には血中カテコールアミンが増加し²⁾⁻⁷⁾、さらに、進行性な分泌増加は非可逆的なショックを惹起すると考えられてきた。しかしながら、最近における血漿カテコールアミンの測定法の改良に伴い、エピネフリンとノルエピネフリンの分離測定が可能となるに及び、両者は同様な変動パターンを示すものではなく、さらに、Hine ら⁸⁾は体外循環中の血漿カテコールアミンの増加を否定し、その原因として麻酔法、体外循環法および手術手技などの改良をあげており、カテコールアミンの変動に関しても未だ統一の見解は得られていない。著者は開心術に伴う血管作動物質として、血漿カリクレイン、血漿セロトニンおよび血漿カテコールアミンの変動を体外循環法と表面冷却低体温法について研究し、さらにこれら血管作動物質の変動機序を実験的に追求した。

対象および方法

体外循環下開心術は17例で、疾患別にみると心房中隔欠損症3例、単心室1例、僧帽弁膜症9例および大動脈弁膜症4例で、このうち人工弁置換術施行例は僧帽弁置換5例および大動脈弁置換4例である。年齢は10才から63才、平均40才で、男性7例、女性10例である。体外循環法は気泡型人工肺を使用し、25%の希釈体外循環により20°Cから28°C、 $25 \pm 2.5^\circ\text{C}$ (平均 \pm SD) (直腸温)の低温下に、22分から178分、 88 ± 41 分 (平均 \pm SD)の大動脈遮断と心筋保護 (Young 液による急性心停止、心表面冷却およびカリウム加冷却血液間歇的冠灌流)により開心術を施行した。体外循環における灌流量は $2.2 \pm 0.3\text{L/min/m}^2$ である。表面冷却低体温下開心術は10例で、全例心室中隔欠損症である。年齢は8カ月から6才、平均21カ月で、男性5例、女性5例である。表面冷却低体温法は Okamura らの方法⁹⁾によるエーテル深麻酔、表面冷却、血流遮断および表面加温で、最低温は19°Cから23.4°C、 $20.1 \pm 1.3^\circ\text{C}$ (平均 \pm SD)、血流遮断時間は22分から71分、 50.2 ± 14.3 分 (平均 \pm SD)である。体外循環症例において、術後収縮期血圧 90mmHg 以下で低心拍出症候群を呈し、ドーパミンを使用して術後管理を行った8例 (LOS群)と術後LOSを示さなかった9例 (非LOS群)につき、血管作動物質の変動の差異を比較検討した。両群における循環時間はLOS群 137 ± 43 分、非LOS群 111 ± 49 分で両群間に有意差はなく、大動脈遮断時間もLOS群 100 ± 36 分、非LOS群 77 ± 45 分で両群間に有意差はない。さらに、表面冷却低体温症例につき、肺・体収縮圧比 (Pp/Ps) ≥ 0.75 の肺高血圧 (PH)を伴う5例と高度PHを伴わない5例につき、血漿セロトニンの変動の差異を比較検討した。

血漿カリクレイン (PK) の測定は、Synthetic chromogenic substrate を使用する Amundsen と

Svendsen 法¹⁰⁾ により行った。すなわち、クエン酸ソーダ化血液より血漿を分離し、dextran sulfate solution を加えて 0°C にて 7 分間 incubate し、これに buffer と chromozym PK solution の混合液を加えて 37°C で 3 分間 incubate, 10% acetic acid を加え 405nm で吸光度を読み, reagent blank との差から $\Delta A/\text{min}$ を求め, 次式より血漿カリクレン活性を求める。

$$U/\text{ml} = \frac{\Delta A/\text{min} \cdot V \cdot F}{\epsilon \cdot d \cdot v}$$

ここで ϵ =p-nitroaniline の molar extinction coefficient で $10.4 \cdot 10^3 \text{ l} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

V =反応液容積で 1.21ml, v =希釈血漿容積 0.01ml, F =dilution factor で 2, d =キューベットを通過する光幅で 1 cm。本法における正常値は著者の測定では 0.31 から 0.80 U/ml, 平均 0.47 ± 0.07 ($n=15$) であった。血漿セロトニン (PS) は Snyder らの方法¹¹⁾ に従い, 7% 過塩素酸で除蛋白した上清を 1 N NaOH および 1 N HCl で pH 10 に調整, n-ブタノール, 0.5M ホウ酸 buffer および NaCl で抽出する。さらに, n-ブタノール層を食塩飽和 0.1M ホウ酸 buffer で 2 回洗浄, n-ブタノール, n-ヘプタンおよび 0.05M リン酸 buffer で pH 7 に調整し, セロトニンをブタノール層からリン酸 buffer に転移させ, この 2 ml に 0.1N ニンヒドリン 0.2ml を加え, 75°C 30 分加温, 室温に放置 60 分の時点で蛍光光度計により 1 次波長 375nm, 二次波長 490nm で測定した。本法による正常値は著者の測定では $0.17 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=10$) である。血漿エピネフリン (PE) および血漿ノルエピネフリン (PNE) は, ヘパリンで血漿を分離し, 過塩素酸で除蛋白し, さらに EDTA で重金属などの阻害物を除去し, pH 8.5 に調整してアルミナに吸着させる。アルミナを充分洗浄後 0.4N 酢酸にてカテコールアミンを溶出し, 高速液体クロマトグラフィ (HLC) で E と NE を分類し, tri-dehydroxyindole (THI) 反応の自動分析装置へ導入し蛍光検出した¹²⁾。血液サンプルの採取および保存などに対する注意は Carruthers らの方法¹³⁾ によって行った。装置は島津高速液クロ LC-1, THI 反応管および蛍光分光光度計 RF-500LC を結合し, クロマトパック C-RIA で自動記録した。本法による PE の正常値は 20~60 pg/ml ($n=15$), NE の正常値は 120~250 pg/ml ($n=15$) である。採血は手術時留置した動脈ラインより行った。動物実験は雑種成犬を使用し, 血漿セロトニンの変動機序を究

明するため, 体外循環においては 10 頭, 表面冷却低体温においては 9 頭の成犬を使用した。体外循環および表面冷却低体温は臨床におけるまったく同様に行ったが開心術は施行しなかった。体外循環においては, 循環前, 完全体外循環 120 分および引き続いて部分体外循環 30 分計体外循環 150 分における肝および肺のセロトニン含有量を測定した。表面冷却低体温においては冷却前および冷却 23°C における肝および肺のセロトニンを測定した。組織セロトニンは 0.7N 過塩素酸にて組織をホモジネイトし, 上清につき Snyder らの方法¹¹⁾ にてセロトニン濃度を測定し, g. dry weight で表現した。乾燥重量比は平均 0.2 であった。血漿カテコールアミンの変動機序の解明には Hume と Nelson¹⁴⁾, Alexander らの方法¹⁵⁾ に従い, 雑種成犬 10 頭 (体外循環 5 頭および表面冷却低体温 5 頭) を使用し, 右副腎静脈にカニューレを挿入し, カニューレより滴下する副腎静脈血 2 ml を採取するに要する時間 (t 秒) を測定し, $2/t \times 60$ (ml/min) の式より一側副腎静脈血流量を求め, 血流量と副腎静脈 PE 濃度 (ng/ml) から一側副腎よりの E の分泌量を算出し, 体外循環 (体外循環 1 時間) および低体温 (最低温 23°C) の副腎からの E 分泌量に及ぼす影響を追求し, 同時に末梢血における PE と比較検討した。臨床成績および実験成績ともに, 測定値は mean \pm SD で表記し, 統計処理は Student's t-test により $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

I 臨床成績

A 体外循環

1 血漿カリクレイン (PK)

PK は, 表 1 のごとく, 体外循環開始とともに有意に低下し, 循環中低下をつづけた。25% 希釈を補正した値についてみると, 循環中は PK は循環前値と比較して有意の変動を示さず不変であった。術後は体外循環中止とともに PK は前値に復し, 術後 3 時間 (ICU 入室時) では有意の増加を示すが, 以後は漸次低下を示した。すなわち, 体外循環における PK の変動としては, 術後早期の増加が特有所見である。

2 血漿セロトニン (PS)

PS の変動は, 表 1 のごとく, 循環開始とともに有意に低下し, 循環開始 60 分および 120 分いずれにおいても前値に比し有意の低下を示した。25% 希釈を補正した値についてみても, PS は循環中有意の低下を示

表1 体外循環下開心術に伴う血漿カリクレインおよび血漿セロトニンの変動

	T ₀	ECC			Postoperative periods					
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉
Plasma kallikrein activity (U/ml)	0.47 ±0.15 *	0.33 ±0.13 p<0.001 (0.44 ±0.16) NS	0.32 ±0.15 p<0.001 (0.43 ±0.17) NS	0.40 ±0.13 p<0.05 (0.53 ±0.15) NS	0.45 ±0.13 NS	0.63 ±0.16 p<0.001	0.45 ±0.14 NS	0.39 ±0.13 p<0.05	0.37 ±0.11 p<0.05	0.34 ±0.09 p<0.01
Plasma serotonin (μg/ml)	0.24 ±0.05 *	0.12 ±0.05 p<0.001 (0.16 ±0.06) p<0.01	0.12 ±0.05 p<0.001 (0.16 ±0.05) p<0.01	0.14 ±0.07 p<0.01 (0.18 ±0.09) p<0.05	0.17 ±0.07 p<0.01	0.26 ±0.10 NS	0.28 ±0.09 NS	0.27 ±0.12 NS	0.23 ±0.08 NS	0.33 ±0.12 p<0.05

T₀: before extracorporeal circulation (ECC),
T₂: 30 to 60 minutes after onset of ECC,
T₄: 5 minutes after termination of ECC,
T₆: 8 hours after ECC,
T₈: 3 days after ECC,
* basal value for statistical analysis,
NS: no significance

T₁: 5 minutes after onset of ECC,
T₃: 61 to 120 minutes after onset of ECC,
T₅: 3 hours after ECC,
T₇: 1 day after ECC,
T₉: 5 days after ECC,
() : recalculated value in terms of 25%
hemodilution

表2 体外循環下開心術に伴う血漿エピネフリンおよびノルエピネフリンの変動

	T ₀	ECC			Postoperative period				
		T ₁	T ₂	T ₃	PO ₁	PO ₂	PO ₃	PO ₄	PO ₅
Plasma E (pg/ml)	21±20*	146±116 p<0.001	143±132 p<0.01	206±180 p<0.002	63±56 p<0.01	32±30 NS	54±50 NS	26±20 NS	24±16 NS
Plasma NE (pg/ml)	189±106**	251±155 NS	177±123 NS	206±153 NS	258±213 NS	219±183 NS	294±211 NS	276±201 NS	248±149 NS

* basal value for statistical analysis of E
** basal value for statistical analysis of NE
E: epinephrine
ECC: extracorporeal circulation
T₀: before ECC,
T₂: 5 min before termination of ECC,
PO₁: 3 hours after operation,
PO₃: 24 hours after op.,
PO₅: 5 days after op.,

NS: no significance

NE: norepinephrine

T₁: 5 min after ECC,
T₃: 5 min after termination of ECC,
PO₂: 8 hours after op.,
PO₄: 3 days after op.,

した。術後の変動についてみると、循環中止後もなお低下を示すが、術後3時間よりPSは術前に復し、以後は有意の変動を示さず、術後5日に増加を示すにとどまった。すなわち、体外循環におけるPSの変動としては、循環中は低下し、術後は特有な変動を示さな

い。

3 血漿カテコールアミン

a 血漿エピネフリン (PE)

PEの変動は、表2のごとく、循環開始直後(5分以内)においてPEは有意に増加して、術前の約7倍

表3 表面冷却低体温下開心術における血漿カリクレインおよび血漿セロトニンの変動

	t ₀	Cooling		Rewarming		Postoperative periods			
		t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈
Plasma kallikrein activity (U/ml)	0.43* ±0.14	0.34 ±0.07 NS	0.38 ±0.10 NS	0.38 ±0.08 NS	0.48 ±0.14 NS	0.44 ±0.10 NS	0.36 ±0.14 NS	0.41 ±0.10 NS	0.38 ±0.18 NS
Plasma serotonin (μg/ml)	0.26* ±0.08	0.18 ±0.06 p<0.02	0.13 ±0.04 p<0.01	0.24 ±0.11 NS	0.39 ±0.13 NS	0.37 ±0.14 NS	0.29 ±0.13 NS	0.31 ±0.14 NS	0.30 ±0.11 NS

t₀: before cooling, t₁: 30°C during cooling period, t₂: the lowest temperature, t₃: 30°C during rewarming period, t₄: recovery to normal body temperature, t₅: 3 to 6 hours after operation, t₆: 1 day after operation, t₇: 3 days after operation, t₈: 5 days after operation,
 * basal value for statistical analysis, NS: no significance

表4 表面冷却低体温下開心術における血漿エピネフリンおよびノルエピネフリンの変動

	T ₀	Cooling		Rewarming			Postoperative period			
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	PO ₁	PO ₂	PO ₃	PO ₄
Plasma E (pg/ml)	73±32*	88±37 NS	81±41 NS	464±200 p<0.05	162±90 p<0.05	577±300 p<0.05	808±450 p<0.05	149±120 p<0.05	73±49 NS	71±30 NS
Plasma NE (pg/ml)	207±83**	187±59 NS	138±70 p<0.001	268±132 NS	157±84 p<0.05	242±150 NS	288±150 p<0.05	363±180 p<0.05	165±78 NS	170±80 NS

* basal value for statistical analysis of E ** basal value for statistical analysis of NE
 NS: no significance E: epinephrine NE: Norepinephrine
 T₀: before cooling, T₁: 30°C (esophageal temperature) in cooling period,
 T₂: lowest temperature (mean 20°C), T₃: immediately after resuscitation,
 T₄: 30°C in rewarming period, T₅: 35°C in rewarming period,
 PO₁: 8 hours after operation, PO₂: 24 hours after op.,
 PO₃: 3 days after op., PO₄: 5 days after op.,

に達し、60分から120分の体外循環後においてもなお同様な増加をつづけた。さらに、循環中止直後においてPEは一層増加して術前値の10倍に達した。術後の変動をみると、術後3時間においてはなお増加を示すが、すでに漸減を開始し以後はすみやかに術前に復した。すなわち、体外循環に伴いPEは7ないし10倍に増加し、術後早期に術前に復する特有な所見を示した。

b 血漿ノルエピネフリン (PNE)

PNEの変動は、表2のごとく、循環開始とともに増加傾向を示すのみで、循環中および中止直後において有意の変動を示さず、術後も増加傾向を認めるが有意の変動ではない。すなわち、体外循環においてはPNEは循環中および術後を通じて不変である。

B 表面冷却低体温（低体温と略す）

1 PK

PKの変動は、表3のごとく、冷却中および心内操作終了後の加温中においても有意の変動を示さない。さらに術後においても術後5日まで有意の変動を示さなかった。すなわち、PKは冷却、加温および術後を通じて不変であった。

2 PS

PSは冷却中有意の減少を示し、加温時には再び前値に復して有意の変動を示さず、術後は増加傾向を示すものの有意の変動を示さず不変にとどまった。すなわち、低体温においては、PSは冷却中は低下するが、以後は不変であった。

3 血漿カテコールアミン

表5 体外循環下開心術における術後低心拍出量症候群と血漿カリクレインとの関係

	Preoperative value	Postoperative periods				
		3 hrs	8 hrs	1 day	3 days	5 days
Plasma kallikrein activity (U/ml) without LOS n=9	0.47±0.07*	0.60±0.13 p<0.01	0.44±0.13 NS	0.35±0.08 p<0.001	0.35±0.09 p<0.001	0.33±0.09 p<0.001
Plasma kallikrein activity (U/ml) with LOS n=8	0.40±0.07**	0.59±0.12 p<0.02	0.41±0.13 NS	0.43±0.08 NS	0.39±0.09 NS	0.34±0.10 NS
	NS***	NS	NS	NS	NS	NS

LOS: low cardiac output syndrome

* control value for statistical analysis of without LOS group

** control value for statistical analysis of with LOS group

*** statistical analysis: Plasma kallikrein without LOS versus with LOS

NS: no significance

表6 体外循環下開心術における術後低心拍出量症候群と血漿セロトニンとの関係

	Preoperative value	Postoperative periods			
		3-8 hrs	1 day	3 days	5 days
Plasma serotonin (μg/ml) without LOS n=9	0.25±0.05*	0.20±0.09 NS	0.31±0.14 NS	0.20±0.05 NS	0.39±0.09 p<0.05
Plasma serotonin (μg/ml) with LOS n=8	0.24±0.06**	0.31±0.13 NS	0.24±0.11 NS	0.25±0.10 NS	0.27±0.13 NS
	NS***	NS	NS	NS	NS

LOS: low cardiac output syndrome

NS: no statistical significance

* control value for statistical analysis of without LOS group

** control value for statistical analysis of with LOS group

*** statistical analysis: plasma serotonin without LOS versus with LOS

a PE

PEは、表4のごとく、冷却時においては冷却30°Cおよび最低温いずれにおいても不変である。心内操作終了後の心蘇生直後において著明な増加を示し、前値の約6倍に達し、加温30°Cにおいて低下するがなお有意に増加しており、前値の約2倍に達し、復温において再び増加した。術後は8時間目(ICUにおいて)に最高値を示し、術前の11倍に達し、以後漸減するがなお高値にとどまり、術後3日以後において前値に復した。すなわち、低体温においては、PEは冷却時においては不変であるが、以後は2峰性の増加を示し、心蘇生直後と復温から術後早期にかけて増加した。

b PNE

PNEの変動は、表4のごとく、冷却時においては最低温で有意に低下し、加温時においては心蘇生直後において増加傾向を示すものの有意の増加を示さず、加温30°Cにおいては再び低下し、復温において前値に復した。術後は8時間目および24時間目に有意の増加を示し、以後前値に復した。すなわち、低体温においては、PNEは冷却時低下し、術後有意の増加を示すのが特有な所見である。

c 術後LOSおよびPHと血管作動物質との関係

1 術後LOS

体外循環下開心術後のLOS症例と非LOS症例に

表7 体外循環下開心術における術後低心拍出量症候群と血漿エピネフリンとの関係

		ECC				Postoperative period				
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	PO ₁	PO ₂	PO ₃	PO ₄	PO ₅
No LOS n=9	E (pg/ml)	15±16*	134±117 p<0.001	142±100 p<0.01	182±150 p<0.002	35±30 NS	15±10 NS	55±40 NS	15±10 NS	24±15 NS
LOS n=8	E (pg/ml)	30±29**	159±120 p<0.001	143±111 p<0.01	213±180 p<0.002	93±53 p<0.01	49±36 p<0.05	45±45 NS	41±30 NS	29±30 NS
Statistical analysis ***		NS	NS	NS	NS	p<0.05	p<0.05	NS	NS	NS

* control value for statistical analysis of without LOS

** control value for statistical analysis of with LOS

*** no LOS group versus LOS group

表8 体外循環下開心術における術後低心拍出量症候群と血漿ノルエピネフリンとの関係

		ECC				Postoperative period				
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	PO ₁	PO ₂	PO ₃	PO ₄	PO ₅
No LOS n=9	NE * (pg/ml)	187±101	247±133 NS	185±115 NS	183±145 NS	213±190 NS	197±150 NS	295±200 NS	265±180 NS	243±150 NS
LOS n=8	NE** (pg/ml)	196±114	252±150 NS	188±120 NS	229±160 NS	303±183 p<0.05	242±160 NS	268±150 NS	281±139 NS	240±117 NS
Statistical analysis ***		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

* control value of without LOS

** control value of with LOS

*** no LOS versus LOS

における血管作動物質の変動を比較した。

a PK

術後 LOS を示した 8 例と、LOS を示さず順調に経過した 9 例につき、術前値と術後早期および 5 日までの PK の変動を比較すると、表 5 のごとく、非 LOS 群においては術後 3 時間目に一時的に有意の増加を示し、以後 1 日から 5 日までに低下を示すが、LOS 群では術後 3 時間で有意の増加を示す点は非 LOS 群と同様であり、以後は不変であった。しかしながら、各時点における両群の値を比較検討すると、有意差は認められない。

b PS

両群における PS の比較検討は、表 6 のごとく、非 LOS 群においては、術前値と比較し術後早期および

3 日にまでは不変で、5 日目において増加を示した。

一方、LOS 群においては、術後は全く不変で、さらに、各時点において両群の PS 値を比較すると、有意差はなく両群間に PS の変動に関し、特有所見は認められない。

c PE

両群における PE の変動は、表 7 のごとく、いずれにおいてもその経時的変動パターンは、循環中 PE は著明に増加し、循環中止直後に最高値を示すが、非 LOS 群においては術後早期より術前値に復するに反し、LOS 群においては、術後 3 時間および 8 時間において有意の増加を示し、以後前値に復した。さらに、各時点における両群の PE を比較すると、術後 3 時間および 8 時間において、LOS 群の PE が有意に増加

表9 表面冷却低体温下開心術における高度肺高血圧症と血漿セロトニンとの関係

	t ₀	Cooling		Rewarming		Postoperative periods	
		t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆
Plasma serotonin (μg/ml) without PH n=5	0.25±0.06*	0.19±0.06 p<0.02	0.10±0.04 p<0.01	0.27±0.17 NS	0.34±0.17 NS	0.34±0.18 NS	0.27±0.10 NS
Plasma serotonin (μg/ml) with PH (Pp/Ps≥0.75) n=5	0.26±0.10**	0.17±0.06 p<0.02	0.15±0.04 p<0.02	0.22±0.03 NS	0.43±0.20 NS	0.27±0.10 NS	0.33±0.17 NS
	NS***	NS	NS	NS	NS	NS	NS

PH: pulmonary hypertension,

Pp/Ps: pulmonary systolic pressure/systemic systolic pressure,

t₀: before cooling,

t₁: 30°C during cooling period,

t₂: the lowest temperature,

t₃: 30°C during rewarming period,

t₄: recovery to normal body temperature,

t₅: 1 day after operation,

t₆: 3 days after operation,

* control value of without PH

** control value of with PH

*** statistical analysis: plasma serotonin without PH versus with PH

していた。

d PNE

PNE の変動を非 LOS 群と LOS 群について比較すると、表8のごとく、非 LOS 群における PNE の経時的変動パターンは、循環中および後を通じ不変であった。一方、LOS 群においては、循環中には有意の変動を示さず、術後早期（術後3時間）において有意の増加を示し、以後は術前にもどりの有意の変動を示さない。しかしながら、両群における各時点の PNE の値を比較すると、いずれの時点においても有意差は認められなかった。すなわち、LOS においても PNE は特有な変動を示さない。

2 肺高血圧症 (PH)

心室中隔欠損10例中高度肺高血圧を伴う5例としからざる5例につき、術中および術後における PS の変動を比較検討した。表9のごとく、両群における PS の変動を比較すると、両群ともに冷却中 PS は低下し、以後加温時および術後において有意の変動は認められない。また、各時点における両群の PS 値を比較検討すると、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。すなわち、PH の有無にかかわらず PS は同様の変動パターンを示す。

II 実験成績

A 開心術に伴う血漿セロトニンの変動機序

No. 3, 1981

1 体外循環

体外循環中における血漿セロトニンの変動機序を解明するため動物実験を行った。肝および肺におけるセロトニン放出および摂取状況を推測する目的で、体外循環前、完全体外循環120分および部分循環30分（体外循環150分）の肝および肺組織を採取しセロトニン濃度を測定した。図1のごとく、肝セロトニンは体外循環中不変であった。一方、肺セロトニンは完全体外循環後有意の増加を示し（ $p<0.05$ ）、部分体外循環後再び前値に復した。すなわち、完全体外循環により肺セロトニン濃度が増加を示すのが特徴的所見であった。

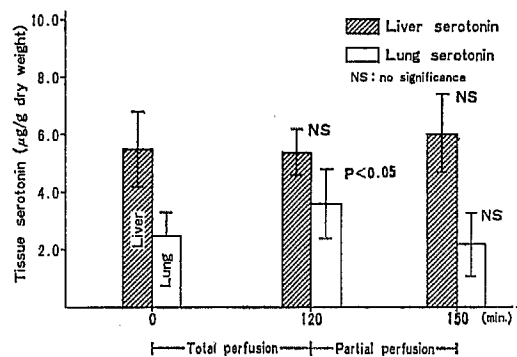


図1 体外循環に伴う肝および肺組織のセロトニン濃度の変動

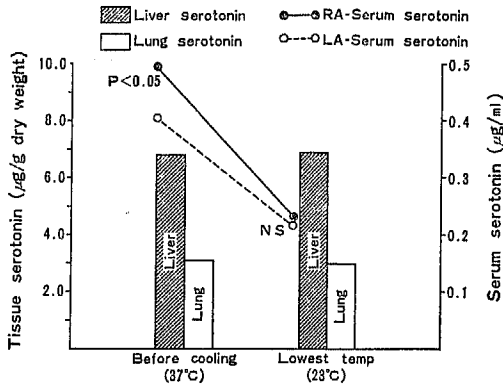


図2 冷却に伴う右房(RA)および左房(LA)の血漿セロトニン値と肝および肺組織のセロトニン濃度の変動

た。

2 低体温

低体温に伴う血漿セロトニンの低下機序を解明するため、表面冷却低体温における冷却前と冷却23°Cにおける右房血および左房血の血漿セロトニン値ならびに肝および肺組織のセロトニン濃度を測定した。図2のごとく、低体温に伴う肺のセロトニン代謝を推測する目的で右房血のセロトニン値を比較すると、冷却前においては右房血(RA)の血漿セロトニンは左房血(LA)のそれに比較し有意の高値を示したが、冷却23°CにおいてはRAおよびLAの血漿セロトニンはともに有意に低下するが($p < 0.02$, $p < 0.05$), RAとLAの血漿セロトニン値には有意差はなく、冷却により肺のセロトニン代謝は低下する所見が示唆された。低体温

に伴う肝および肺におけるセロトニンの放出および摂取状況を知る目的で各組織におけるセロトニン値の推移をみると、図2のごとく、冷却23°Cにおいても肝および肺のセロトニン値は冷却前に比し有意の変動を示さない。

B 開心術に伴う血漿エピネフリン(PE)の変動機序

1 体外循環における末梢血PEと副腎エピネフリン分泌量との関係

臨床とまったく同様な方法で体外循環を1時間施行した場合の末梢動脈血中PEの変動をみると、図3のごとく、前 $0.42 \pm 0.29 \text{ ng/ml}$ であったものが循環開始とともに $1.2 \pm 0.8 \text{ ng/ml}$ と著明に増加し($p < 0.02$), 循環中止直前 $0.2 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ とすでに前値に近く低下し(NS), 循環中止後も $0.38 \pm 0.19 \text{ ng/ml}$ とほぼ前値と同様な値を示した。この変化は臨床例と異なり開心術を施行していないが、循環開始とともにPEが著しく増加する所見は臨床例とほぼ同様である。一方、副腎静脈からのEの分泌量をみると、前 $88.5 \pm 47.2 \text{ ng/min}$ であったが、循環開始とともに $198.5 \pm 106.2 \text{ ng/min}$ と著明な増加を示し($p < 0.01$), 循環中止直前には $103.6 \pm 49.2 \text{ ng/min}$ と前値に復し(NS), 以後も $114.7 \pm 47.7 \text{ ng/min}$ と前値とほぼ同様な値を示し(NS), 体外循環に伴うPEの増加は、副腎よりのE分泌の増加に由来しており、中止後早期にすでに分泌量は前値に復し、1種の枯渇状態を示すものと考えられた。

2 低体温における末梢血PEと副腎よりのエピネフリン分泌量との関係

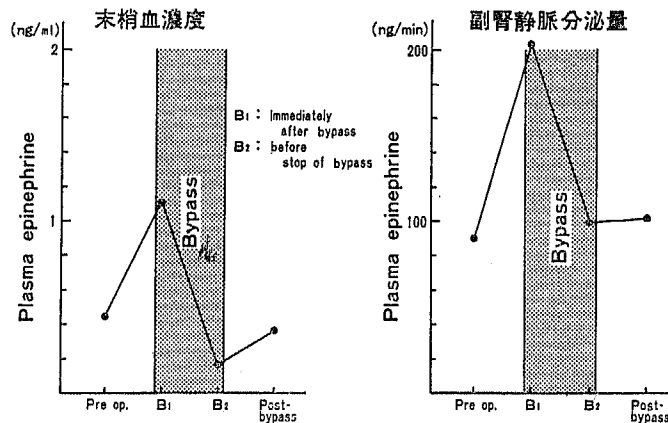


図3 体外循環における末梢血エピネフリンと副腎よりのエピネフリン分泌量 (B₁—B₂: 1時間)

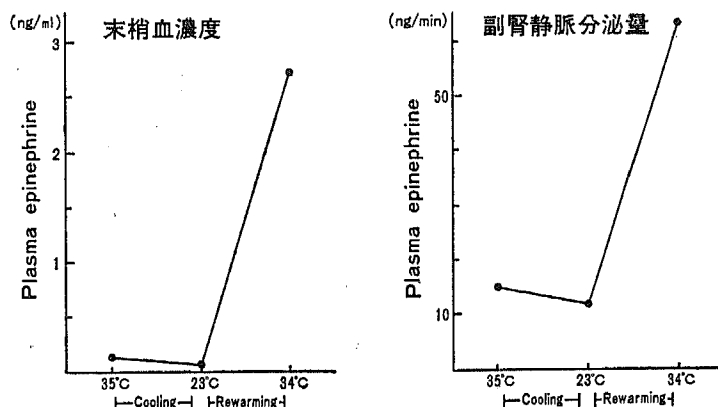


図4 表面冷却低体温における末梢血エピネフリンと副腎よりのエピネフリン分泌量

低温に伴う末梢血 PE の変動は、図4のごとく、冷却前 $0.22 \pm 0.13 \text{ ng/ml}$ であったが、 23°C においても $0.15 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ と冷却前に比し著変なく (NS)、加温 34°C において $2.8 \pm 1.5 \text{ ng/ml}$ と著明な増加を示した ($p < 0.01$)。一方、副腎よりの E 分泌量は冷却前 $13.6 \pm 8.5 \text{ ng/min}$ で、 23°C において $10.3 \pm 9.3 \text{ ng/min}$ とやや低下傾向を示すが (NS)、加温 34°C において $67.0 \pm 62.3 \text{ ng/min}$ と著明に増加し、($p < 0.01$)、末梢血における PE の変動は副腎よりの E 分泌量とよく一致しており、臨床例における加温時から術後にかけての PE の著明な増加を裏付けている。

考 察

I 血漿カリクレイン (PK) の変動

ブラディキニンおよびセロトニンは血圧低下に種々に影響を及ぼす血管作動物質として知られており、さらに、これらは肺において大部分が不活性化されるものである¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。しかしながら、肺をバイパスする体外循環下開心術および肺代謝および生体諸臓器の代謝も低下する表面冷却低体温下開心術において、これらの血管作動物質がいかに変化するかに関しては、未だ統一の見解はない。体外循環に伴うキニン系の変動に関し、Weigershausen¹⁹⁾は体外循環後においてキニン系の活性化を示す成績を報告しているが、Seidel²⁰⁾は体外循環中はキニン系に特有な変動を認めていない。一方、Nagaoka と Katori²¹⁾は体外循環の時間の経過とともに血漿キノーゲンは減少し、キニンが増加する所見より体外循環下開心術中にはキニン系の活性化がおこることを示唆した。ところで、カリ

クレインはキノーゲン (主として高分子キノーゲン) から薬理学的活性を有するキニンを生成する protease として知られており、ヒトでは血漿、唾液腺、脾および尿などに存在している。すなわち、血漿カリクレインはキノーゲンから nonapeptide であるブラディキニンの生成に関与している。したがって、血漿カリクレイン活性はキニン系の活性化を反映する一指標と考えられる。著者の成績においては、体外循環中は PK は低下したがこれは血液希釈体外循環の影響であり、PK は体外循環中では有意の変動を示さぬものと考えられる。術後においては、早期に PK は有意の増加を示し、開心術後における血圧変動に何らかの影響を及ぼしていると考えられたが、LOS 群と非 LOS 群との比較において、両群とも PK の変動パターンは同じであり、特有な差異は見出し得なかった。一方、低体温下開心術においては、PK は冷却時、加温時および術後を通じて有意の変動を示さず、本法においては、キニン系の関与は少ないものと推測された。

II 血漿セロトニン (PS) の変動

従来、セロトニンは血小板に結合した型で血中に存在するが、急速に代謝されるため肝静脈以外では血清中の遊離セロトニンはきわめて少なく、生理的活性を示す濃度までに達せず、したがって循環ホルモンとしての役割は不明な点が多い。また、血小板中のセロトニンは冷凍、解凍、振動および硝子器具との接触など機械的刺激、アルカリ剤、レセルピン、抗原抗体反応およびエンドトキシンなどにより血小板より遊離することが知られている²²⁾。しかしながら、一般に血清あ

るいは血漿セロトニン値は $0.10 \sim 0.32 \mu\text{g/ml}$ (平均 0.21)²²⁾ あるいは $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ ²³⁾ と報告されている。著者の測定においては、採血後ただちに分離したサンプルにおいては $0.17 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ で諸家の成績とはほぼ一致する値である。従来、外科領域においてセロトニンはエンドトキシンショック²⁴⁾、アナフィラキシーショック²⁵⁾²⁶⁾、ショック肺^{27)~30)}、肺塞栓^{31)~33)} および低酸素性肺高血圧²³⁾³⁴⁾³⁵⁾ などの関連因子として種々論議され、さらに、実験的にもセロトニン投与に由来する肺損傷³⁶⁾³⁷⁾ および肺塞栓^{38)~40)} なども報告されている。体外循環下開心術においては、術中肺はバイパスされるためセロトニンおよびヒスタミンなどは不活性化されず、したがってセロトニン⁴¹⁾ あるいはヒスタミン⁴²⁾ はいわゆる postperfusion lung syndrome⁴³⁾ の進展に関与する chemical mediator となりうると考えられている。さらに、体外循環中の血小板破壊は血小板からのセロトニン放出をうながすとされている²⁾。しかしながら、体外循環に伴うセロトニンの変動に関する臨床的意義に関しては、未だ不明な点が多い。著者の成績においては、体外循環中 PS は有意の低下を示し、術後は不変であった。さらに、術後 LOS と PS との変動を検討したが、術後 LOS 群と非 LOS 群との間に特有な相違はなく、したがって、体外循環中および後における血圧調節に関しては、セロトニンは重要な役割を演じていないと推測される。体外循環中における PS の減少機序に関して、現在なお確定的な見解はないが、Gillis ら⁴⁴⁾ はその病態はなお不明であるが、体外循環が肺におけるセロトニン摂取に変化をもたらし、肺におけるセロトニン摂取が亢進するため PS の減少がおこると考えている。著者の動物実験の成績より体外循環中の PS の減少機序をみると、Gillis ら⁴⁶⁾ の見解と同様循環中における肺のセロトニン摂取の増加と、後述する低温の影響が PS の減少に重要な役割を演じていると推測される。

低体温下開心術に伴う PS の変動についてみると、冷却過程において冷却 30°C および最低温において有意に低下し、以後は再び増加して加温時および術後において有意の変動は認められなかった。この冷却時における PS の低下が輸液などに由来する血液希釈によるものか検討したが、希釈体外循環などの場合と同様血液希釈に起因するものではないと考えられる。そこで、動物実験により肝および肺組織におけるセロトニン濃度および右房および左房の PS を測定し、冷却に

伴うセロトニンの肝および肺における代謝異常を追求し、冷却時に PS 低下の原因解明を試みた。一般に血漿セロトニンおよび臓器組織のセロトニン値は動物の種族により異なり、犬における一定した報告は少ないが、肺 $1.8 \mu\text{g/g} \cdot \text{wet weight}$ および肝 $2.3 \mu\text{g/g} \cdot \text{wet weight}$ ¹¹⁾ とされている。著者は dry weight を採用し、その乾湿重量比は 0.2 であり、肺 $3.1 \pm 1.7 \mu\text{g/g} \cdot \text{dry weight}$ 、肝 $6.8 \pm 2.6 \mu\text{g/g} \cdot \text{dry weight}$ であり、この値を体外循環における実験にも採用した。また、犬における PS は平均 $0.49 \mu\text{g/ml}$ とヒトと比較し高値であった。ところで、冷却前における右房と左房の PS を比較すると、左房において有意に低下しており、肺におけるセロトニン代謝を示唆する所見を示した。また、右房における PS は肝より放出されるセロトニン値を反映していると考えられる。冷却 23°C により肺および肝組織のセロトニン濃度は冷却前と比し不変であるが、右房および左房の PS はいずれも低下し、右房と左房の間にも有意差の認められぬことより、冷却により肺におけるセロトニン代謝は低下し、同時に肝におけるセロトニン産生も減少することが、低温に伴う PS 低下の機序と推測される。実験的肺高血圧の発生にセロトニンが重要な役割を演じているとの見解があり^{38)~40)}、Gillis ら⁴⁵⁾ はヒトにおける肺高血圧症と PS との関係につき、肺高血圧症においてはセロトニンの肺摂取は増加し、肺高血圧症の改善とともにセロトニンの肺摂取も減少すると報告している。しかしながら、著者は高度肺高血圧の 5 例と、肺高血圧を伴わない 5 例につき、低体温下開心術中および術後における PS の変動を比較検討したが、低温に伴う、PS の変動パターンは両群においてまったく同様であり、術後においても両群間に特有な相違はなく、肺高血圧症において PS が特有な代謝異常を示す所見は認められなかった。以上の成績より体外循環および低体温いずれにおいても、セロトニンは術中および術後における血圧調節に重要な役割を演じていないものと推測される。

III 血漿カテコールアミンの変動

従来、一般外科領域においても侵襲に伴う adrenergic response は重要な生体反応の 1 つとされてきたが、血漿カテコールアミンの変動に関する報告は比較的少なく、しかも予想に反し血漿カテコールアミンは有意の増加を示さないとされている^{6)46)~48)}。一方、開心術においては Replogle ら (1962)²⁾ および Lillehei ら (1964)⁴⁹⁾ は体外循環時間とともに血漿エ

ピネフリンおよびノルエピネフリンはほぼ平衡に著明に増加すると報告し、以来この見解が支配的となっていた。しかしながら、必ずしも統一の見解として受け入れられていたわけではなく、Hine ら⁸⁾は循環中血漿エピネフリン(PE)およびノルエピネフリン(PNE)の増加は軽度にとどまり、Replogle ら²⁾の報告したごとく著明な進行性の増加は認められないと述べ、Tan ら³⁾は循環開始直後は PE および PNE ともに有意の変動を示さず、20分後において軽度の増加を示すと報告し、希釈体外循環の影響を重視している。また、PE および PNE は平衡して増加するものではなく、二宮⁵⁾は循環早期に PNE の著明な増加を観察しており、PE は遅れて増加すると述べ、Hirvonen ら⁶⁾は循環中 PE および PNE の増加を認めるが、PE の増加がより著明であり、したがって E が NE に比しより重要な役割を演じていると推測している。また、松本ら⁵⁰⁾も同様に循環中 PE の有意の増加を認めるが、PNE は不変であり、術後は体外循環時間の延長に比例して PE よりも PNE の増加期間も延長し、さらに、開心術の侵襲が大きくなるにつれ PE ついで PNE の順に枯渇現象を示すと述べている。一方、開心術においては PE および PNE は特有な変動を示さないとの見解もあり、Alexander ら¹⁵⁾は動物実験において、体外循環中副腎からの血漿カテコールアミン分泌は有意の変動を示さないことを報告し、Turton と Matthews⁵¹⁾は開心術後においては PE および PNE は増加せず、したがって末梢血管抵抗の増加は血漿カテコールアミンの増加とは無関係であると述べている。また、Bailey ら⁵²⁾は体外循環においては血漿カテコールアミンは有意の変動を示さず、したがって renin-angiotensin 系が循環中の血圧調節に重要な役割を演じていると推測している。

以上のごとく、この方面における統一の見解は未だ得られていないが、最近におけるカテコールアミン測定法の改良に伴い、液体クロマトグラフィを使用した成績においては、体外循環中 PE の増加が認められ、術後においては PNE が増加する傾向にあると考えられる。著者の今回の観察においては、循環開始5分以内に PE は増加し、術後は比較的早期(術後8時間以内)に術前値に復し、一方、PNE は循環中および術後において増加傾向を示すが統計学的に有意差は認められなかった。この所見は Hirvonen ら⁶⁾および松本ら⁵⁰⁾の成績とはほぼ一致しており、体外循環においては PE が体外循環に伴う血圧低下により敏感に反応

して増加し、術後は比較的早期に exhaustion におちいるものと推測される。一方、PNE は循環中も有意の増加を示さず、これは血液希釈の影響もあるが、後述する低温の影響も関与していると考えられる。術後 PNE は平均値では増加を示すが、偏差値が大きく統計的には有意ではなかった。この成績は PNE の変動を比較的良好に反映するとされる dopamine- β -hydroxylase activity (DBH) が体外循環中および後において不変である所見とよく一致している⁵³⁾。

術後 LOS における血漿カテコールアミンの変動に関しては比較的報告が少なく、統一の見解が得られていないが、Seki ら⁷⁾は長時間体外循環においては心係数は低下し、これは心筋のカテコールアミンに対する反応性低下に由来しており、ついで心係数を維持するため血漿カテコールアミンは増加すると推測している。松本ら⁵⁰⁾は術後 LOS 症例との関連において、軽症例の術後においては PE および PNE の増量が長くつづき、外科侵襲に反応する予備力が多いと考えられるが、重症例の術後においては PE および PNE の増量期間は短く、外科侵襲に反応する予備力の少ないことを示唆している。著者の成績についてみると、術後 LOS 症例において術後早期に非 LOS 症例に比し PE に有意の増加が認められたが、これは血圧低下に反応する PE の一時的分泌増加で、間もなく PE は前値に復し枯渇状態におちいるものと推測された。PNE は術後 LOS 症例においても特有な変動は示さず、非 LOS 症例と同様増加傾向を示すとどまった。Bailey ら⁵²⁾は体外循環に伴う血漿カテコールアミンの意義を検討し、循環中の血圧調節には血漿カテコールアミンよりはむしろ renin-angiotensin-aldosterone 系が重要な役割を演じていることを示唆した。術後においても renin-angiotensin 系が血圧調節に重要な役割を演じていることことはすでに指摘されており⁵⁴⁾⁻⁵⁶⁾、さらに、LOS においては angiotensin II の異常上昇が LOS の進展を一層助長するものと推測される⁵⁷⁾。

一般に侵襲に伴う血中のカテコールアミン値およびその効果は、副腎よりの分泌量、副腎における産生状況、カテコールアミンの排泄・代謝および末梢血流量ならびに分布などによって影響される。著者は体外循環に伴う血漿カテコールアミンの変動機序を、動物実験における副腎静脈からの血漿カテコールアミン分泌量より解明せんと試みた。実験においては臨床と異なり開心術を施行せず、体外循環の影響が主体となってい

る。Alexander ら¹⁵⁾は同様な実験を行い体外循環中副腎におけるカテコールアミン分泌および予備力は影響されなかったと報告しているが、著者の実験においては、循環開始とともに副腎静脈の PE は著明に増加し、循環終了時にはすでに前値に復しており、循環終了後も増加は認められなかった。従来、NE は肺においてその大部分が代謝されるが、E は肺においては代謝されず腎より排泄されることが知られており¹⁾、したがって、臨床例における、循環中の PE の増加および術後早期の枯渇状態は、副腎からのエピネフリン分泌の増加および減少が主因をなすものと考えられ、同時に術後においてはすでに予備力も減少していることが示唆された。PNE の変動に関しては、NE は主として副腎髄質外の交感神経末端より分泌されるものであり、Alexander ら¹⁵⁾もその動物実験において、この点を強調しているが、前述したごとく PNE の変動をよく反映する DBH 活性も体外循環によって有意の変動を示さぬことより、臨床例における PNE の変動を裏付ける所見と考えられるが、さらに、体外循環後は余剰の PNE は肺において代謝され生体の恒常性が回復していることも、術後 PNE が有意の増加を示さぬ一因とも考えられる。

冷却に対する生体反応のうち、最も重要なものの1つとして、交感神経末端および副腎髄質からのカテコールアミンの分泌亢進が想定されている。また calorigenic catecholamine として NE が重要であるとの見解⁵⁸⁾と、E が重要な役割を演じているとの見解⁵⁹⁾⁶⁰⁾があるが、これらの報告は尿中カテコールアミンの測定によるものである。血漿カテコールアミンの変動に関しては、Hume と Egdahl⁶¹⁾は冷却中 (21°C) PE および PNE はいずれも低下すると報告しており、一方、Warner ら⁶²⁾は犬の実験で halothane 麻酔と ether 麻酔を比較し、冷却15°C ではいずれの場合も E は増加し、NE は軽度の増加にとどまり、ether 麻酔では E の増加も軽度であったと報告している。従来より、麻酔剤によるカテコールアミンの反応性の相違が指摘されており、ether は NE を増加させるが、E は増加させないとされている⁶³⁾⁶⁴⁾。さらに、体外循環併用により ether 麻酔ではカテコールアミンの著明な上昇が認められるが、halothane 麻酔では不変で、低体温の追加は ether によるカテコールアミンの増加を遅延させるとされ、麻酔剤の差異および侵襲度なども考慮されなければならない。著者の場合は臨床例で ether 深麻酔であり、冷却時 PE は不変で

PNE は低下を示した。ところで、著者と同様な方法による単純低体温下血流遮断60分の犬実験において、Mohri ら⁶⁵⁾は PE は 19°C において有意に低下し、一方、PNE は不変であったと報告し、依田ら⁶⁶⁾も同様の所見を示し、著者と多少異なる成績を報告しているが、冷却時 PE および PNE ともに増加しない点では一致している。心内操作終了後心蘇生時において、一時的に PE の著明な増加と PNE の増加傾向が認められたが、Mohri ら⁶⁵⁾も同様な所見を報告しており、血流遮断中に増加した E および NE が循環再開とともに急激に流出したためと考えられる。著者の成績においては血流遮断解除直後急激に増加した PE は加温 30°C で一旦低下し、復温時で再び著明に増加した。Mohri ら⁶⁵⁾は血流遮断解除直後におけるカテコールアミンの著明な増加ならびに加温時における増加が、術後心筋障害の原因となりうる可能性のあることを示唆しているが、臨床例における著者の今回の検索においては、加温時における心室細動もなく、心筋障害に由来すると考えられる術後 LOS の発生もなかった。すなわち、低体温下開心術においても PE は PNE に比較し著明に多彩な変動を示しており、侵襲に対する生体反応としてより重要な役割を演じていることが示唆された。術後においては PE および PNE ともに術後24時間まで有意の増加を示しており、体外循環と比較し、とくに副腎髄質の予備力の保持が推測された。

冷却に伴う血漿カテコールアミン値は、主として低体温によるカテコールアミン産生の変動およびカテコールアミン代謝・排泄の変動により影響されと考えられる。著者はこれらの因子のうち、動物実験において冷却および加温に伴う副腎髄質からのエピネフリン産生の指標として、副腎静脈からの血漿エピネフリン (PE) の分泌量を測定した。実験においては、血流遮断および開心術を施行しなかったが、冷却30°C において副腎静脈の PE 分泌量は低下傾向を示すのみで、著明な低下は認められず、この所見は臨床例において PE が冷却時有意の変動を示さぬ所見と一致している。加温34°C においては、副腎よりの E 分泌量は著明に増加し、臨床所見とまったく一致する成績である。一方、低体温に伴うエピネフリンの代謝・排泄に関しては、尿中エピネフリンは有意の変動を示さぬことが示唆されている⁶⁷⁾。すなわち、表面冷却低体温下開心術における PE の変動は、主として副腎よりのエピネフリン分泌量に由来するものと推測された。一方、

PNE は臨床成績において、冷却中最低温において低下し、加温時においては多少の変動を示すが冷却前値に復しており、著者らがすでに報告したごとく、交感神経終末よりノルエピネフリンとともに分泌され、ノルエピネフリンの変動をよく反映する DBH 活性とよく一致した所見を示した。臨床例において、PNE が加温時においても著明な増加を示さぬ原因の1つとして、加温時には同時に肺におけるノルエピネフリンの不活性化も漸次亢進しており、PNE 値も著明な増加を示さぬものと考えられる。

結 論

体外循環下開心術17例および表面冷却低体温下開心術10例につき、血漿カリクレイン、血漿セロトニン、血漿エピネフリンおよび血漿ノルエピネフリンの術中および術後の変動を比較検討し以下の結論を得た。

1 血漿カリクレインは、体外循環においては循環中不変で、術後早期に増加を示すが、術後低心拍出量症候群との間には密接な関係は認められない。低体温においては、術中・術後を通じ血漿カリクレインは不変であった。

2 血漿セロトニンは、体外循環および低体温ともに術中は低下し、術後は不変であり、さらに、高度肺高血圧症においても特有な変動は認められなかった。

術中における血漿セロトニンの低下機序としては、体外循環では肺におけるセロトニン摂取の亢進、低体温においてはセロトニン産生の低下が考えられる。

3 血漿エピネフリンは、体外循環中増加し、術後は早期に枯渇状態におちいるものと推測される。低体温においては冷却中不変で、血流遮断解除時一時的な著明な増加を含め、加温過程より術後24時間まで増加を示した。さらに、術後低心拍出量症候群においては、術後早期に血漿エピネフリンの有意の増加が認められた。これら血漿エピネフリンの変動機序は副腎からのエピネフリン分泌量に由来するものと考えられた。

4 血漿ノルエピネフリンは、体外循環においては、循環中および術後において不変であった。低体温においては、冷却中最低温で低下し、術後は24時間まで増加を示した。

5 開心術においては、血漿エピネフリンはノルエピネフリンに比較し特有な変動を示した。また、表面冷却低体温下開心術においては術後エピネフリンの予備力が体外循環下開心術の場合に比しより温存されていると推測された。

本論文の要旨は第33回日本胸部外科学会総会（1980年9月、東京）において発表した。

文 献

- 1) Said, S. I. : Endocrine role of the lung in disease. *Am J Med*, 57 : 453-465, 1974
- 2) Replogle, R., Levy, M. J., DeWall, R. A. and Lillehei, R. C. : Catecholamine and serotonin response to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 44 : 638-648, 1962
- 3) Tan, C. K., Glisson, S. N., El-Etr, A. A. and Ramakrishnaiah, K. B. : Levels of circulating norepinephrine and epinephrine before, during, and after cardiopulmonary bypass in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 71 : 928-931, 1976
- 4) Yokota, H., Kawashima, Y., Takao, T., Hashimoto, S. and Manabe, H. : Carbohydrate and lipid metabolism in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 73 : 543-549, 1977
- 5) 二宮 淳 : 体外循環下開心術における catecholamine 動態とその影響に関する研究. *日胸外会誌*, 25 : 1164-1177, 1977
- 6) Hirvonen, J., Huttunen, P., Nuutinen, L. and Pekkarinen, A. : Catecholamine and free fatty acids in plasma of patients undergoing cardiac operations with hypothermia and bypass. *J Clin Pathol*, 31 : 949-955, 1978
- 7) Seki, S., Motohiro, K., Kaneko, H., Uga, G., Fujita, K., Tanizaki, M. and Teramoto, S. : Relation of stroke and cardiac indices to serum catecholamines following open-heart surgery. *Jpn J Surg*, 8 : 291-299, 1978
- 8) Hine, I. P., Wood, W. G., Mainwaring-Burton, R. W., Butler, M. J., Irving, M. H. and Booker, B. : The adrenergic response to surgery involving cardiopulmonary bypass, as

- measured by plasma and urinary catecholamine concentrations. *Br J Anaesth*, 48 : 355-363, 1976
- 9) Okamura, H., Yonezawa, T., Seta, K., Niitsu, K. and Wako, H. : Experimentelle und klinische Studien bei Operationen am offenen Herzen unter tiefer Hypothermie mit kardioplegischen Substanzen. *Langenbecks Arch Chir*, 297 : 593-633, 1961
 - 10) Amundsen, E. and Svendsen, L. : In "New methods for the analysis of coagulation using chromogenic substrates", Witt, I. (ed.), pp. 211-220, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1977
 - 11) Snyder, S. H., Axelrod, J. and Zweig, M. : A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin. *Biochem Pharmacol*, 14 : 831-835, 1965
 - 12) Refshauge, C., Kissinger, P. T., Dreiling, R., Blank, L., Freeman, R. and Adams, R. N. : New high performance liquid chromatographic analysis of brain catecholamines. *Life Sci*, 14 : 311-322, 1974
 - 13) Carruthers, M., Taggart, P., Conway, N., Bates, D. and Somerville, W. : Validity of plasma-catecholamine estimation. *Lancet*, II : 62-67, 1970
 - 14) Hume, D. M. and Nelson, D.H. : Adrenal cortical function in surgical shock. *Surg Forum*, 5 : 568-575, 1954
 - 15) Alexander, R. W., Kuzela, L., Kerth, W. J., Harrison, J. and Gerbode, F. : Adrenal catecholamine and cortisol secretion during extracorporeal circulation in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 58 : 250-258, 1969
 - 16) Ferreiras, S. H. and Vane, J. R. : The disappearance of bradykinin and eledoisin in the circulation and vascular beds of the cat. *Br J Pharmacol*, 30 : 417-424, 1967
 - 17) Gaddum, J. H., Hebb, C. O., Silver, A. and Swan, A. A. B. : 5-Hydroxytryptamine. Pharmacological action and destruction in perfused lungs. *Q J Exp Physiol*, 38 : 255-262, 1953
 - 18) Thomas, D. P. and Vane, J. R. : 5HT in the circulation of the dog. *Nature*, 216 : 355-358, 1967
 - 19) Weigershausen, B., Henninghausen, G. and Lange, G. : Plasma kininogen in extra corporeal circulation and the influence of a protease inhibitor from bovine lung. *Experientia*, 26 : 1118-1119, 1970
 - 20) Seidel, G., Meyer-Burgdorff, C. and Habel, E. : Liberation of kinins during extracorporeal circulation? *Experientia*, 28 : 1193-1194, 1972
 - 21) Nagaoka, H. and Katori, M. : Inhibition of kinin formation by a kallikrein inhibitor during extracorporeal circulation in open-heart surgery. *Circulation*, 52 : 325-332, 1975
 - 22) Davis, R. B. : The concentration of serotonin in normal human serum as determined by an improved method. *J Lab Clin Med*, 54 : 344-351, 1959
 - 23) Sjoerdsma, A. : Serotonin. *N Engl J Med*, 261 : 181-187, 1959
 - 24) Rosenberg, J. C., Lillehei, R. C., Longerbeam, J. and Zimmerman, B. : Studies on hemorrhagic and endotoxin shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin. *Ann Surg*, 154 : 611-628, 1961
 - 25) Waalkes, J. P., Weissbah, H., Bozicevik, J. and Udenfriend, S. : Further studies on release of serotonin and histamine during anaphylaxis in the rabbit. *Proc Soc Exp Biol Med*, 95 : 479-482, 1957
 - 26) Humphrey, J. H. and Jaques, R. : The release of histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) from platelets by antigen-antibody reactions (*in vitro*). *J Physiol (Lond)*, 128 : 9-27, 1955

- 27) Clowes, G. H. A. Jr., Zuschneid, W. and Turner, M. : Observations of the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body. *Ann Surg*, 167 : 630-650, 1968
- 28) Clowes, G. H. A. Jr., Hirsch, E., Williams, L., Kwasnik, E., O' Donnell, T. F., Cuevas, P., Saini, V. K., Moradi, I., Farizan, M., Saravis, C., Stone, M. and Kuffler, J. : Septic lung and shock lung in man. *Ann Surg*, 181 : 681-692, 1975
- 29) Hirsch, E. F., Fletcher, R. and Lucas, S. : Hemodynamic and respiratory changes associated with sepsis following combat trauma. *Ann Surg*, 174 : 211-216, 1971
- 30) Bredenberg, C.E. : Acute respiratory distress. *Surg Clin North Am*, 54 : 1043-1066, 1974
- 31) Hamilton, W. M. and Nemir, P. Jr. : The humoral factor in pulmonary embolism. *Arch Surg*, 105 : 593-598, 1972
- 32) Comroe, J. H. Jr., Lingen, B., Stroud, R. C. and Roncoroni, A. : Reflex and direct cardiopulmonary effects of serotonin: their possible role in pulmonary embolism and coronary thrombosis. *Am J Physiol*, 173 : 379-386, 1953
- 33) Nadel, J. A., Colebatch, J. H. and Olsen, C. R. : Location and mechanism of airway constriction after barium sulfate microembolism. *J Appl Physiol*, 19 : 387-394, 1964
- 34) Von Euler, U. S. and Liljestrand, G. : Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand*, 12 : 301-320, 1946
- 35) Glazier, J. B. and Murry, J. F. : Site of pulmonary vasomotor reactivity in the dog during alveolar hypoxia and serotonin and histamine infusion. *J Clin Invest*, 50 : 2550-2558, 1970
- 36) Gilbert, R. P., Hinshaw, L. B., Kuida, H. and Visscher, M. B. : Effects of histamine, 5-hydroxytryptamine and epinephrine on pulmonary hemodynamics with particular reference to arterial and venous segment resistances. *Am J Physiol*, 194 : 165-170, 1958
- 37) Parker, B. M., Steiger, B. W. and Friedenberg, M. J. : Serotonin-induced pulmonary venous spasm demonstrated by selective pulmonary phlebography. *Am Heart J*, 69 : 521-528, 1965
- 38) Daicoff, G. R., Chaves, F. R., Anton, A. H. and Swenson, E. W. : Serotonin-induced pulmonary venous hypertension in pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 56 : 810-816, 1968
- 39) Jacobsen, D. C., Soden, K. J., Allen, P. D. and Daicoff, G. R. : Humoral blockade on lethal pulmonary embolism in the awake dog. *Surg Forum*, 22 : 209, 1971
- 40) Ozdemir, I. A., Webb, W. R. and Wax, S. D. : Effect of neural and humoral factors on pulmonary hemodynamics and microcirculation in pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 68 : 896-904, 1974
- 41) Aviado, D. M. : The pharmacology of the pulmonary circulation. *Pharmacol Rev*, 12 : 159-239, 1960
- 42) Hollenberg, M., Pruett, R. and Thal, A. : Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 45 : 402-411, 1963
- 43) Dodrill, F. D. : In "Extracorporeal circulation, III" Allen, J. G. (ed.), pp. 327-335, Charles, C, Thomas, Springfield, 1958
- 44) Gillis, C. N., Greene, N. M., Cronau, L. H. and Hammond, L. : Pulmonary extraction of 5-Hydroxytryptamine and norepinephrine before and after cardiopulmonary bypass in man. *Circ Res*, 30 : 666-673, 1972
- 45) Gillis, C. N., Cronau, L. H., Greene, N. M. and Hammond, G. L. : Removal of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine from the pulmonary vascular space of man : Influence of

- cardiopulmonary bypass and pulmonary arterial pressure on these processes. *Surgery*, 76 : 608-616, 1974
- 46) Hammond, W. G., Aranow, L. and Moore, F. D. : Studies in surgical endocrinology. III : Plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine in anaesthesia, trauma and surgery as measured by a modification of the method of Weil-Malherbe and Bone. *Ann Surg*, 144 : 715-732, 1956
 - 47) Britton, B. J., Hawkey, C., Wood, W. G. and Peeld, M. : Stress—a significant factor in venous thrombosis. *Br J Surg*, 6 : 814-820, 1974
 - 48) Kehlet, H., Nikki, P., Jaatela, A. and Takki, S. : Plasma catecholamine concentrations during surgery in unsupplemented glucocorticoid-treated patients. *Br J Anaesth*, 46 : 73-77, 1974
 - 49) Lillehei, R. C., Longerbeam, J. K., Bloch, J. H. and Manax, W. G. : The nature of irreversible shock : Experimental and clinical observations. *Ann Surg*, 160 : 682-710, 1964
 - 50) 松本博志, 吉竹 毅, 幕内晴朗, 三枝正裕 : 開心術に伴うカテコールアミン代謝の変動に関する研究. 第 1 報 : 内因性 dopamine, noradrenaline, adrenaline の変動, 日胸外会誌, 27 : 1524-1536, 1979
 - 51) Turton, M. B. and Matthews, H. R. : Catecholamines and peripheral vasoconstriction after open-heart surgery. *Clin Chim Acta*, 50 : 419-423, 1974
 - 52) Bailey, D.R., Miller, F. D. Jr., Kaplan, J. A. and Roger, P. W. : The renin-angiotensin-aldosterone system during cardiac surgery with morphinenitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 42 : 538-544, 1975
 - 53) 志田 寛, 森本雅巳, 井之川孝一, 津金次郎 : 体外循環下開心術における糖代謝の変動——とくに IRI と DBH 活性との相関について. 臨床生理, 6 : 360-364, 1976
 - 54) Favre, L., Vallotton, M. B. and Muller, A. F. : In "Lung metabolism," Junod, A. F. (ed.), pp. 435-444, Academic Press, NY, 1975
 - 55) Taylor, K. M., Morton, I. J., Brown, J. J., Bain, W. H., Caves, P. K. and Shumway, N. : Hypertension and the renin-angiotensin system following openheart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 74 : 840-845, 1977
 - 56) 黒田孝井, 志田 寛 : 肺における血管作動物質の代謝——人工心肺下開心術における renin-angiotensin の変動. 医学のあゆみ, 104 : 815-817, 1978
 - 57) 黒田孝井, 志田 寛 : 肺における血管作動物質の代謝——開心術後 LOS における renin-angiotensin 系の役割. 医学のあゆみ, 111 : 654-656, 1979
 - 58) Wilkerson, J. E., Raven, P. B., Bolduan, N. W. and Horvath, S. M. : Adaptations in man's adrenal function in response to acute cold stress. *J Appl Physiol*, 36 : 183-189, 1974
 - 59) Wilson, O., Hedner, P., Laurell, S., Nosslin, B., Rerup, C. and Rosengren, E. : Thyroid and adrenal response to acute cold exposure in man. *J Appl Physiol*, 28 : 543-548, 1970
 - 60) Lamke, L. O., Lennquist, S., Liljedahl, S. O. and Wedin, B. : The influence of cold stress on catecholamine excretion and oxygen uptake of normal persons. *Scand J Clin Lab Invest*, 30 : 57-62, 1972
 - 61) Hume, D. M. and Egdahl, R. H. : Effect of hypothermia and of cold exposure on adrenal cortical and medullary secretion. *Ann NY Acad Sci*, 80 : 435-444, 1959
 - 62) Warner, W. A., Anton, A. H., Andersen, T. W. and Swofford, L. J. : Ventricular fibrillation and catecholamine responses during profound hypothermia in dogs. *Anesthesiology*, 33 : 43-51, 1970
 - 63) Hardy, J. D. and Turner, M. D. : Catecholamine metabolism. *Ann Surg*, 150 : 666-683, 1959

- 64) Price, H. L., Linde, H. W., Tones, R. E., Black, G. W. and Price, M. L. : Sympathoadrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics. *Anesthesiology*, 20 : 563-575, 1959
- 65) Mohri, H., Pitts, C. L., Sands, M. P., Manhas, D.R., Dillard, D. H. and Merendino, K. A. : Effects of surface-induced hypothermia and circulatory occlusion on plasma catecholamines. *Surgery*, 72 : 596-603, 1972
- 66) 依田建吾, 田中義文, 塚脇順子, 奥田千恵子, 小栗頭二, 宮崎正夫 : 血中エーテル濃度およびカテコールアミンの動態からみた単純超低体温法の検討. *麻酔*, 27 : 1302-1303, 1978
- 67) 志田 寛, 森本雅巳, 菅谷晴彦, 土屋 隆, 関 竜幸 : 代謝面よりみた単純超低体温下開心術の病態. *胸部外科*, 27 : 47-53, 1974

(56.1.12 受稿)
