

氏 名	小山田 恵
授 与 学 位	医 学 博 士
学位授与年月日	昭 和 35 年 3 月 25 日
学位授与の根拠法規	学位規則第 5 条第 1 項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院医学研究科 外科学系

学 位 論 文 題 目	超低体温下心血流遮断犬に於ける主要 臓器の病理組織学的研究
-------------	----------------------------------

指 導 教 官	東北大学教授	桂	重	次	
論 文 審 査 委 員	東北大学教授	桂	重	次	
	東北大学教授	赤	崎	兼	義
	東北大学教授	武	藤	完	雄

論文内容要旨

常温下では5分程度が心血流遮断の限界であるが著者等の実験グループは実験的研究によつて直腸温 20°C 或はそれ以下の所謂超低体温下では2~3時間の心血流遮断後にも動物は完全に蘇生する事を証明し心血流遮断を目的とする心臓血管外科の既成概念を覆したのみならず、凍死体蘇生の可能性を示唆し、更に臨床適用の可能性と安全性を求め各種の病態生理学的研究を行つて来たが、著者はこの研究の一環として超低体温下心血流遮断犬に於ける主要臓器の病理組織学的研究を行つた。又之と併行して対照実験として常温下5分心血流遮断を行つたもの、及び冷却加温のみによる急性期の変化を見る為に基礎実験を行い各臓器の組織学的検索を行つた実験動物としては超低体温下心血流遮断心室切開、大動脈移植実験等を行つた雑犬300余頭の中実験中又は実験後短時間内に死亡、然かも原因不明であつたもの、及び長期生存したもの等40頭、対照実験並びに基礎実験8頭計48頭を用い之等夫々の主要臓器即ち脳、心、肺、腎、脾、副腎につき組織学的検索を行つた。

実験方法

1 対照実験 (常温下5分心血流遮断群) Ether による全身麻酔後左第4肋間で開胸心嚢切開を行い心臓に出入する大血管をネラトシ及び Basisklemme で遮断、5分後解除、心 massage, Noradrenalin 左心室内注入、電気 shock 等により心蘇生を行い脱気後閉胸した。

2 基礎実験群 (冷却加温のみを行つた群) Ether 麻酔後氷水槽中に全身を浸漬して冷却を行つた。呼吸は閉鎖循環式にし自然呼吸に任せ呼吸微弱となるに及んで補助呼吸を行つた。直腸温 25°~20°C になつた所で冷却を中止、この温度に3~24時間放置後加温麻酔覚醒後抜管を行つた。

3 本実験 基礎実験の如き麻酔冷却法により直腸温 20~15°C になつた処で冷却を中止、開胸、対照実験と同様の遮断法で心血流を遮断心血流遮断を主目的としたものでは所期の時間そのまま放置後解除、心室切開を行つたものでは右又は左心室にその長軸に沿い3~4cmの切開を心内膜に達する迄加えた後縫合、大動脈弓移植実験を行つたものでは大動脈弓を切除後同部にアルコール保存同種血管を移植した。心蘇生法は対照実験と同様の方法で行つた。尚直腸温度と心血流遮断時間との関係は大略 25°C, 30分 20°C-1時間, 20°C 以下2~3時間を一応の基準とした。

組織標本作成法、実験各動物の主要臓器をホルマリン固定、パラフィン包埋により切片製作を用い特に脂肪染色には凍結切片を用い、(1) Hematoxylin Eosin 染色, Van Gieson 氏染色, Sudan III 染色を行い脳標本には Nissl 氏染色を行つた。

実験成績

1 対照実験群即ち常温下5分心血流遮断を行つたものに於ける特徴は(表I)血流遮断による

表1 冷却加温群並びに常温下5分心血流遮断群に於ける組織学的所見の概要

実験番号	最低直腸温	低温持続時間	生存時間	脳	心	肺	肝	腎	脾	副腎		
冷却加温群	301	25	24	直死	死	皮質外層神経節細胞脱落/ロノファー	乳頭筋内側に細胞質脂肪変性	充血 うっ血 肺水腫 膨脹不全	中心性うっ血	著変なし	うっ血と出血	束状層表層にリポドを多く出現
	320	25	24	4日	屠	1/101ファギー P細胞膨化	Basophile Degeneration	肺水腫 肺炎	うっ血 周辺部脂肪変性	間質浮腫重細胞尿管腫脹	うっ血 出血	束状層壊死と空胞変性
	316	22	3	直后	屠	著変なし	著変なし	軽度うっ血	著変なし	著変なし	著変なし	著変なし
	312	20	2	24時	屠	P細胞の軽度脱落	著変なし	肺水腫 うっ血	中心性うっ血と萎縮	著変なし	うっ血	著変なし
常温下5分遮断群	305		5	時	死	神経節細胞脱落 脱落P細胞脱落	乳頭筋部分的壊死	膨脹不全	中心部細胞軽度萎縮	細尿管軽度拡張		束状層リポド減少
	317		4	日	屠	皮質神経節細胞脱落 脱落P細胞脱落	内側に広範囲に壊死	充血 膨脹不全	小血管環状死或中心部周辺に存在	細尿管多量拡張	出血	束状層周辺部腫脹部分的に壊死
	333		3	日	死	皮質外層神経節細胞脱落 P細胞脱落	乳頭筋の壊死	膨脹不全 うっ血	中心部細胞萎縮 所々壊死	同上		束状層空胞変性
	334			蘇生セズ		1/101ファギー P細胞脱落	同上	充血 うっ血	中心性うっ血	同上	出血	著変なし

影響として心、腎に夫々散発性に壊死が見られたが最も著明な変化は脳に於けるものであつて、この変化は全実験例を通じ最も著明であつた。即ち大脳皮質では神経節細胞が多く脱落し或部分では健康な細胞が乏しく多くは阻血性の変化を呈して濃染していた。小脳では Purkinje 細胞が相当に脱落或は濃縮を来していた。

表2 本実験第1群(実験中死亡せるもの)に於ける組織学的所見の概要

実験番号	最低直腸温	血流遮断時間	実験目的	脳	心筋	肺	肝	腎	脾	副腎
36	26	20	心血流遮断	著変なし	著変なし	軽度うっ血浮腫	中心部うっ血	細尿管に蛋白浸出	うっ血	索状層細胞膨化
39	27	30	右心室切開	大脳部分的に神経節細胞空胞化	著変なし	膨脹不全軽度肺水腫	粟粒膿瘍	系球体充血、主細尿管上皮膨脹	濾胞周囲の浮腫	索状層外層の空胞変性
40	15	120	心血流遮断	著変なし	心外膜下筋の筋線維の断裂と出血	膨脹不全	中心性うっ血空胞変性、肝細胞腫脹	系球体充血、主細尿管上皮膨脹	うっ血	同上
51	17	80	心血流遮断	神経節細胞濃縮	著変なし	老細管出血と軽度うっ血	うっ血、浮腫	細尿管管壁の剥離、主細尿管上皮膨脹	うっ血	索状層細胞膨化
54	19	50	右心室切開	小脳、髓質の浮腫とグリアの増殖	著変なし	強いうっ血、肺水腫、出血	中心部壊死	主細尿管管上皮膨脹	濾胞周囲のうっ血と出血	同上
66	13	90	大動脈弓移植	神経節細胞濃縮	著変なし	うっ血、肺水腫	うっ血	細尿管拡張	うっ血	索状層細胞の膨化
100	17	112	心血流遮断	大脳、小脳、小脳P細胞脱落	一部萎縮	膨脹不全	うっ血と肝細胞萎縮	主細尿管拡張と尿固柱	うっ血と浮腫	索状層の空胞変性と一部細胞解
169	19	80	大動脈弓移植	NF小脳線維の一部空胞化	著変なし	軽度膨脹不全	同上	著変なし	同上	
170	17	100	大動脈弓移植	著変なし	心外膜下筋萎縮	膨脹不全とうっ血	中心性うっ血萎縮	細尿管拡張	うっ血	索状層細胞の膨化
172	18	80	大動脈弓移植	神経節細胞濃縮	浮腫	うっ血、肺水腫、出血	空胞変性	系球体充血、主細尿管上皮膨脹	軽度うっ血	同上
185	25	30	右心室切開	軽度小脳P細胞脱落	心外膜下うっ血	うっ血、肺水腫	うっ血、浮腫	主細尿管拡張と一部尿固柱	うっ血、浮腫	同上
195	24	50	両心室切開	著変なし	筋線維の断裂と出血	軽度肺水腫、うっ血	充血、空胞変性、肝細胞萎縮	間質浮腫、尿固柱、尿固柱に空胞変性	同上	索状層細胞空胞化
201	20	55	右心室切開	ノロノアギー	著変なし	うっ血、膨脹不全	空胞変性	主細尿管拡張と浮腫尿固柱	同上	同上
224	12	185	心血流遮断	小脳P細胞脱落	心外膜に軽度壊死	膨脹不全と充血	同上	下部ネフロンの腫脹	濾胞周囲の浮腫と出血	索状層外層の濃化、空胞変性
240	14	210	心血流遮断	同上	心外膜に時々水腫状に膨化	著変なし	中心部壊死と出血	尿固柱管拡張と尿固柱	うっ血	索状層外層の空胞変性
246	25	30	右心室切開	神経節細胞濃縮、小脳P細胞脱落	著変なし	軽度気管支炎を伴う膨脹不全	膿瘍	主細尿管管拡張	軽度濾胞周囲出血	索状層外層の空胞変性
247	25	30	右心室切開	神経節細胞濃縮、小脳P細胞脱落	著変なし	同上	中心部の細胞膨化	著変なし	著変なし	著変なし

表3 本実験第2群(蘇生後24時間以内に死亡せるもの)に於ける組織学的所見の概要

実験番号	最低直腸温	血流遮断時間	実験目的	脳	心筋	肺	肝	腎	脾	副腎
28	20	30	心血流遮断	神経節細胞及びP細胞脱落	乳頭筋先端に小壊死葉の散在	膨脹不全	周辺部脂肪変性	小膿瘍	出血	皮質層に空胞、細胞膨化、壊死
37	21	60	同上	ノロノアギー	著変なし	膨脹不全、気管支炎を伴う	中心部細尿管壊死と出血	細尿管内に尿固柱	うっ血と出血	索状層細胞膨化、リボソーム減少
84	19	80	大動脈弓移植	神経節細胞濃縮、グリアの増殖	乳頭筋先端部の壊死	膨脹不全	肝細胞腫脹、空胞変性	主細尿管管拡張	同上	同上
93	14	86	同上	神経節細胞空胞、空胞変性	乳頭筋先端部の壊死		小さな壊死葉	同上	出血	同上
95	20	113	右心室切開	神経節細胞の膨化と脱落	内層ヒアリン様変性	膨脹不全	中心部うっ血	細尿管管拡張	濾胞周囲の出血とうっ血	著変なし
168	18	72	同上	ノロノアギー	著変なし	膨脹不全、うっ血、出血	中心部脂肪変性	同上	うっ血	索状層、空胞変性
177	18	88	大動脈弓移植	最外層の神経節細胞濃縮	内層筋線維膨化	軽度膨脹不全	うっ血、肝細胞腫脹	著変なし	著変なし	著変なし
188	27	30	右心室切開	著変なし	著変なし	うっ血、期負性肺炎	強いうっ血と脂肪変性	細尿管上皮萎縮	うっ血と出血	同上
194	20	66	大動脈弓移植	著変なし	Basophile Degeneration	うっ血、肺水腫、膨脹不全	強いうっ血、一部出血	充血、下部ネフロン水腫状腫脹	濾胞周囲出血	索状層空胞変性、脂肪滴増加
223	25	30	心血流遮断	ノロノアギー	筋線維の断裂	同上	肝細胞腫脹	細尿管管拡張	うっ血	索状層細胞膨化
232	10	180	同上	著変なし	細い脂肪変性	膨脹不全	周辺部萎縮と脂肪変性	うっ血	うっ血	索状層脂肪滴増加
247	25	30	右心室切開	神経節細胞膨化、水腫状膨化	著変なし	うっ血、肺水腫	うっ血、空胞変性	系球体細胞核増加		
252	18	130	心血流遮断	小脳P細胞の脱落	著変なし	膨脹不全、肺炎	軽度星細胞膨化	著変なし	濾胞周囲浮腫	索状層外層減少
254	17	120	同上	P細胞の脱落	著変なし	強い膨脹不全	中心部うっ血	直細尿管管拡張	著変なし	同上
259	14	180	同上	著変なし	心筋凝縮性壊死	膨脹不全	同上	下部ネフロン、軽度腫脹	著変なし	索状層脂肪滴増加

2 基礎実験群（即ち冷却加温のみを行つた群）冷却時間が2~3時間のものでは各臓器に殆んど変化はないが24時間低温に持続したものでは種々の変化が認められた。即ち脳では軽度乍ら神経節細胞の脱落、Neuronophagie、心筋では心筋内リポイド沈着を来し又肺では肺水腫に傾き肝は小葉中心部にうっ血、脂肪変性を見た腎では細尿管拡張し尿管柱の出現、副腎では束状層に細胞の崩解や空胞変性が部分的に認められた。

3 本実験群 これを死亡時期により3群に分類。

(イ) 第1群、即ち実験中死亡したものでは脳の変化は軽度であつたが、肝、腎、副腎等の変化が比較的高度に見られた。即ち肝では中心性うっ血肝細胞の腫脹萎縮が多数例に認められ時に壊死に陥つているものもあり、斯る変化は直腸温度の低い程、心血流遮断時間が長い程変化が著しかった。腎では細尿管拡張を来すものが多く、間質又は髄質の浮腫等を来し細尿管内に尿管柱及び、絮状物質の充塞を見たものもあつた。実験条件による差異は認められなかつた、副腎では一般に束状層細胞の膨化、萎縮、浮腫、空胞変性等もあり、時に融解もありリポイドは減少の傾向をとつた。

(ロ) 第2群（蘇生には成功したが24時間以内に死亡した群）(表3) この群に於ける特長は第1群同様脳の変化は極く軽度であり14°C又は18°Cの直腸温下で3時間心血流遮断を行つたものでも常温5分遮断群と異り殆んど著変を見なかつたこと、同時に肝、腎、殊に肝の変化が強く出現していた事で本群の殆んど全例に肝細胞の退行性変化が認められ第1群に比し高度であつた副腎でも実験時間が長いもの程束状層の変化が強く細胞の膨化空胞変性部分的壊死等が認められた。

(ハ) 第3群（表4）本群は心蘇生に成功、2日以上生存したものであるが長時間即ち1~2ヶ月後に屠殺したものでは各臓器に著変はないが短期間生存したものではかなりの変化を生じたものもあつた。即ち心では心massageによる影響として線維性心外膜炎を残した例もあり、又肝、腎では第2群のものよりも軽度であつた。之等各臓器の変化に比し副腎の変化は特徴的で束状層に結節状肥大が部分的に認められたり束状層に肥大と萎縮が混在していた例もあつた。

表4 本実験第3群(2日以上生存したもの)に於ける組織学的所見の概要

実験番号	最低直腸温	血流遮断時間	実験目的	脳	心	肺	肝	腎	脾	副腎	
41	12	128	心血流遮断	7日右屠殺	著変なし	心外膜炎	部分的膨脹不全	周辺部肝細胞脱落と星細胞膨化	細尿管上皮部分的壊死	著変なし	著変なし
46	15	160	同上	6日右屠殺	著変なし	軽度心外膜炎 内側筋細胞萎縮	うっ血	軽度肝細胞崩解	細尿管萎縮	著変なし	束状層結節状肥大
49	15	70	同上	5日右屠殺	皮膚外層の一部凝縮性	乳頭筋先端凝縮性壊死	膨脹不全と気管支炎	中心部壊死	細尿管拡張	うっ血	束状層空胞変性
87	18	98	大動脈弓移植	3日右死亡	皮膚外層の神経節細胞脱落	心外膜壊死 外膜直下細胞融解	膨脹不全	うっ血 腎臓顆粒不規則	ポーマン氏囊外層白浸出	浮腫周囲に軽度うっ血	束状層内側顆粒不規則
95	17	70	右心室切開	3日右死亡	神経節細胞萎縮化	外膜下Basophile degeneration	うっ血、浮腫	所々脂肪変性	細尿管拡張	著変なし	皮質石灰沈着
162	20	60	心血流遮断	65日右屠殺	著変なし	著変なし	軽度うっ血	軽度うっ血	著変なし	著変なし	著変なし
165	17	60	同上	30日右屠殺	ノロノギー	著変なし	著変なし	同上	著変なし	著変なし	著変なし
255	16	195	同上	5日右死亡	ノロノギーと神経節細胞分布不均等	線維性心外膜炎	膨脹不全 うっ血	著変なし	ポーマン氏囊内層白浸出と脂肪変性	うっ血	束状層内側肥大と萎縮の混在

次いで各臓器の変化をこれ等実験群を通じて検討して見ると脳では各群共に変化を認めたが常温5分遮断犬のそれに比べれば遙かに軽度で直腸温とか遮断時間と関係づける事は出来なかつた。そして又前述した如く冷却加温のみを行つたものに於いても種々の変化を見更に長期生存したものに於いても変化を見たものがあつたが少くとも常温下5分遮断犬の変化に比してどの例でも軽度であつた事は注目すべき事実と思う。肺はどの群を見ても部分的な膨脹不全、うっ血、時に肺水腫が認められこれ等の変化は術後管理の不適正とも大いに関係するが低温麻酔下では肺水腫を来し易いとする在来の報告を否定する事は出来ない。次に心筋に就いては低温自体によつて心筋にAnoxieがおこるとする報告、20°Cに至るもAnoxieは生じないとする報告があるが冷却加温のみを行つた著者の基礎実験では低温持続時間が長ければ心筋に或程度のAnoxieによる変化が出現した。又直腸温度が低く心血流遮断時間が長かつたものに心外膜又は心筋の変化を見たが

これは心 massage の持続時間とも大いに関係するものゝ様であつた。次に肝に於いては主として肝小葉中心部のうつ血、変性壊死等を認め少数例に於いて周辺部に変化を認めた、従来の文献では寧ろ周辺部に強く変化が現れるものが多いが著者の成績では周辺部の変化の方が強いと認められたものは僅か 2~3 例に過ぎず肝の変化は主として急性のうつ血状態が主因をなしている様に思われた。更に之等肝の変化を各実験群について見ると実験中死亡した第 1 群では直腸温度が低い程、そして血流遮断時間の長い程変化が著明である、24 時間以内に死亡したもの(第 2 群)では凡ての例に変化が現れた。

実験中よりも復温後に肝に強い変化を来すことは低温下の肝機能を追求した共同研究者の成績とも一致するところであり、術後早期に死亡する要因が或は斯ることに存在しているのではないかも知れる。

次に腎では低温のみによつて糸球体の充血うつ血が現れ、主部並びに直部細尿管に上皮細胞の腫脹、脱落、粗大なりポイドの沈着等を来すが実験群によつて程度の差は著明でなく、更に第 3 群の短期生存犬でも障害を認めたものがあつたことは肝と同様、低温遮断に依る障害が恢復するとしても或程度の日数を要するものと理解される。

脾では全身性うつ血の影響が認められ濾胞周囲の出血等を見たが実験群、実験条件による変化の相異は認められず、又第 3 群では殆んど著変を見なかつた。

次に副腎の変化に就いてであるが、主として皮質細胞の疲憊化として束状層に変化が認められ、冷却加温のみによつておこる変化は大よそ可逆的と見られるが遮断群で血流遮断が長時間に及んだものでは変化が強く実験中、又は 24 時間以内に死亡したもので束状層のリポイドの減少傾向が見られたが、第 3 群で長時間心血流遮断を行つたものでは 6~7 日後に束状層に結節状に肥大の像が見られたり萎縮と肥大の像が混在しリポイド増加の傾向をとつていた事は注目すべき事実と思われる。さて著者は対照実験として行つた常温下 5 分遮断犬では肝、腎、副腎等の変化が軽微であるのに反し主として脳が撰択的に高度の病変を生ずる事を知つた、他方本実験に於いて超低体温下心血流遮断を行つたものでは脳の変化は極く軽微であるのに肝、腎、副腎等の変化が高度であるのを知つた。この実事は誠に興味あることであつて種々のことを示唆するものと思う。先づ第 1 により長時間の心血流遮断の可能性に就いてであるが直腸温度と遮断時間との関係について、著者等は実験的に生存か否かを指標にして一応 25°C 30 分、20°C 1 時間、20°C 以下 2~3 時間として来たが組織学的検索にあつて死亡した何れの例に於いても脳の変化は常温下 5 分遮断群に比し遙かに軽度であつた事は血流遮断に対し最も弱いとされて来た脳について丈け云えば、より長時間遮断の可能性が充分存在するものと思われる。次に超低体温下遮断群に於いて脳の変化が軽微であつたのに反し肝、腎、副腎等に高度の変化を見たことは 25°C で 2 時間腎血行のみを遮断しても腎に器質的变化を見ないとする報告と考え合せ、超低体温下心血流遮断を行つた場合心血流遮断による全身性的影響、更にその修復過程に於ける代謝内分泌等の混乱によつて二次的に生じた変化と思われ所謂、復温後クリーズと云われる現象が斯る臓器の変化となつて現れたものと推察される。従来斯る点に関する究明は疎かにされ研究の方向が主として蘇生の面に向けられて来たが、超低体温下、より長時間の心血流遮断、ひいては凍死体蘇生を可能ならしめる為には復温後に於ける生体反応の解明と共に、斯る事態に対し生体を積極的に庇護する方法の確立が必要と思われる。

審査結果要旨

著者は超低体温下心血流遮断実験に供した雑犬 300 余頭の中、実験中又は術後短時間に原因不明の儘死亡したもの及び長期生存したものの 40 頭、之に対照実験として常温下 5 分心血流遮断を行つたもの、基礎実験として冷却加温のみを行つたもの等を併せ計 48 頭の主要臓器即ち脳、心、肺、肝、腎、副腎、脾に就いて病理組織学的研究を行つた。その結果各臓器に現われた変化の大要は、

脳：大脳皮質神経節細胞、小脳 Purkinje 細胞の脱落、濃縮、空胞変性 Neuronophagic

心：乳頭筋先端部の萎縮、壊死、筋線維の断裂、Basophile degeneration

肺：うつ血、肺水腫、膨脹不全

肝：小葉中心部のうつ血、脂肪変性、出血、又時に肝細胞の解離、壊死

腎：糸球体の充、うつ血、細尿管上皮の腫脹

副腎：束状層細胞の膨化、空胞変性、リポイドの減少又は増加

脾：うつ血、濾胞周囲の浮腫、出血

等であり、之等の変化の程度を実験群別に比較した結果次の結論を得た。

1 外照実験即ち常温下 5 分心血流遮断を行つたものでは他の臓器に比し脳に於ける変化が最も著明で、この変化は著者の検索したどの実験群のものよりも高度であつた。

2 基礎実験として冷却加温のみの急性期に於ける影響を見た所、低温持続時間が短いものでは著変はないが 24 時間にも及ぶものでは各臓器にかなりの程度病変を生ずることを知つた。

3 超低体温下心血流遮断犬の各臓器に見られた変化は単的に云えば循環障碍と酸素欠乏によるものであり、全実験例を通じ脳の変化は対照群に比し極く軽微であるのに反し肝、腎、副腎に著明な変化が現れ而かも之等肝、腎、副腎の変化は実験中死亡したものより蘇生後 24 時間内に死亡したものに、より高度に見られ、更に直腸温度が低く遮断時間が長かつたものに高度に認められた。長期生存したものに於いては各臓器にかなりの変化を見たものもあつたが 1 乃至 2 ヶ月後に屠殺したものでは著変を認めなかつた。

以上の事実より著者は、超低体温下では、もつとより長時間の心血流遮断が十分に可能である事を推論し更に肝、腎、副腎の変化が蘇生後に強く現われることに鑑み、これが復温後クリージスの組織学的所見と見做されることから超低体温下心血流遮断後には復温後に於ける肝、腎、副腎等の変化に対応し生体を積極的に庇護する方法の確立が必要である事を主張している。