

糖尿病性壊疽に関する実験的研究*

京都大学医学部外科学教室第2講座, 鐘紡兵庫病院外科
(青柳安誠教授 指導)

麦 谷 泉

原稿受付 昭和32年5月29日

EXPERIMENTAL STUDIES ON DIABETIC GANGRENE

by

IZUMI MUGITANI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI) and Surgical Dept. Kanebo
Hyogo Hospital

In cases of diabetes, on toes and some other parts are sometimes found wet gangrenes, characteristic of diabetes, which have little tendency of demarcation, and are infectious, and their prognosis are not favorable. Though thousands of arguments on the origin of these wet gangrenes have been discussed, the main cause of the disease has recently been thought, from the result of clinical studies and autopsies, to be due to close relationship between diabetes and arteriosclerosis.

But, not only the sure ground of this relationship but also the important problems related to gangrene such as decreased resistance in tissues in diabetics and the significance of functional disorders in vascular system as seen in RAYNAUD's or BUEBERG's disease, and some other important problems have been left untouched.

In view of the results so far achieved from the several experiments using Alloxan rabbits we have examined these problems and have come to following conclusions.

1. The experimental arteriosclerosis by lanoline feeding is, in cases of diabetes, rather hard to occur. Accordingly the traditional notion the most important cause of diabetic gangrene is due to disturbance in peripheral blood circulation by arteriosclerosis seems necessary to be reconsidered.

2. Peripheral tissues affected by diabetes are weak to infection or injury and are, if accompanied by slight local insufficiency of blood circulation, easy to come necrosis. Such decreased resistance in tissues is the most active cause of this gangrene.

3. We are positive in denying that the cause of this gangrene may come from the functional circulatory disturbance (accelerated vasospasm). Because in cases of diabetes decreased vasospasm is generally perceived and it rather suppresses the attack of gangrene at the time of the acute arterioblockage.

4. It is considered that such decreased vasospasm is perhaps, as the result of

* 本論文の一部要旨は第5回国際自律神経学会(1955年10月, ストラスブルグで開催された同会席上で本村助教授が紹介した)及び第56回日本外科学会(1956年5月)にて発表。

want of insulin, due chiefly to disturbance of blood sugar utilization in vascular muscles. But the participator of nervous factor cannot be neglected, too.

5. The morphological specificity of this gangrene that has ever been believed can be, judging from experiments, recognized, but it is not always constant and probable.

目 次

I 緒 言	2) 糖尿家兎の血管攣縮機能に関する薬物実験
II 糖尿家兎による実験的動脈硬化症	3) Insulin 治療による実験
III 糖尿病時の組織抵抗力減弱と壊疽との関係	V 総 括
IV 糖尿病性壊疽に於ける血管攣縮性因子	VI 結 論
1) 糖尿家兎に於ける急性動脈閉塞症の観察	

I 緒 言

糖尿病に罹患すると足趾その他に屢々壊疽を來たす事があるが、その際所謂湿性壊疽の像を呈するのが通例であつて、即ち分界傾向に乏しく、又感染の危険性が大きく、比較的予後の悪いものとされている。

斯かる壊疽の成因に関し、曾ては血中乃至組織中の過剩糖の有害性、即ち過剩糖が直接組織細胞の抵抗力を減じ (Demarquay & Ladeveze)、或は菌の發育を異常に良好ならしめる (Bujwid, Grossman, Cazin) 等の点が強調され、又糖尿病に屢々合併する末梢神経炎の意義が重視 (Raynier) された事もあつた。然し近來剖検に際し罹患肢血管の狭窄乃至閉塞機転として屢々高度の動脈硬化症の合併が認められる事から、本壊疽の主因はむしろ斯かる動脈硬化症の進展に基づく末梢血行障害であろうと考えられるに至つた (Bryant & Buck)。而も本説は今日多数の臨床家、病理学者によつて主張される如く、糖尿病と動脈硬化症とが密接な関係を有する事、即ち糖尿病時には然らざる場合に比して、より広範囲且より重篤な硬化症の合併が認められる事によつて十分裏書出来るものとされている。従つて壊疽の發生率が非糖尿例に比して高い (Moschowitz) 事實、或は壊疽の平均發生年令が単なる老人性壊疽の場合よりもかなり若い (Kramer) 事實等は總て糖尿病時に動脈硬化症乃至 Atherosclerosis の発現が促進される為であろうと考えられている。一方糖尿病時には細菌感染に対して明らかに抵抗力が弱れている事實は臨床家の日常経験する処であるが、上述の如く動脈硬化症に基因する本壊疽に於ては細菌感染は必ずしも必要条件にならぬと考へられている (Homans)。即ち多くの場合感染の合併は単に壊疽の発現を助長しうる、或は壊疽の経過に対して悪影響を及ぼすと考へられているに過ぎない。

かゝる意味からして糖尿病性壊疽を単なる老人性壊疽の一型とみなすものもある (Boyd)。然しながら糖尿病時真に動脈硬化症を合併し易い、或は之を促進すると云う確実な根拠は今日の処未だ何等明示されておらず、従つて組織の抵抗力減弱が壊疽の原因としてむしろ第二義的に取扱われる理由も亦弱いものとしなければならぬ。一方壊疽の原因として血管系の機能的病変即ち Raynaud 氏病 (Lewis) Buerger 氏病 (Adson Allen, 木村) に於て從來よく強調される血管攣縮性亢進の問題は、本症では果してどうなつているのであるか。糖尿病性壊疽の成因に関しては斯くの如く現今なお若干の補足検討を要すると考えられる面も認められるので、われわれは Alloxan 糖尿家兎を用いて之等の問題を実験に匡した。

因に Alloxan 糖尿病は輪注された Alloxan によつて膵臓の Langerhans 氏島の β 細胞が選択的に強く障害されて発症するものとされるが (岡本) 一方かゝる島性原因だけでなく、或程度島外性の原因による可能性がある (竹田) とも云われる。又 β 細胞障害性糖尿病は人体の島性糖尿病の少くとも一部に実在するだろうとも云われる (岡本)。ともかくかゝる糖尿病動物では症状、合併症、臓器の病変等は人体糖尿病に於けるそれと甚だ多くの点で近似しており、発症の容易且確実な事と相俟つて、現今糖尿病に関する実験材料としては最適のものとされている。

II 糖尿家兎による実験的動脈硬化症

われわれが所謂動脈硬化症として理解しているものは動脈壁の肥厚、増殖、脂質及び石灰の沈着、弾力性の消失、或は遂には血管の拡大、狭窄、閉塞等の諸変化を來たす状態である。最近ではその多様な病変が主たる変化に従つて分類され、Atherosclerosis, medial or Mönckeberg's sclerosis, diffuse hyperplastic

表2 ラノリン餌育時(1日10g 15週間)の Atherosclerosis 発生状況(重症糖尿家兎)

家兎番号	糖尿病経過日数(餌育前)	終了時血糖値(mg/dl)	体重(g)		心冠狀動脈	肺動脈	大動脈				四肢動脈		判定
			餌育前	終了時			起始部	弓部	胸部	腹部	前肢	後肢	
1	152	386	2650	2350	-	-	-	+	-	-	-	-	(-)
2	110	319	2300	2050	-	+	-	+	-	+	-	-	(+)
4	94	295	2450	2600	-	+	-	+	+	+	-	-	(+)
5	94	344	2150	1950	-	+	-	-	-	-	-	-	(-)
6	94	348	2500	2650	-	+	+	+	+	+	-	-	(+)
10	60	428	2250	1700	-	-	-	-	-	-	-	-	(-)
11	60	406	2400	2350	-	+	-	+	-	-	-	-	(+)
14	60	280	2700	3100	-	+	+	+	+	+	-	-	(+)

た。最も著明な例では大動脈の基始部以下胸部大動脈迄内膜全面に黄色の丘状隆起が融合密集して発生し、健常な内膜面は僅かに残存するにすぎない。そして腹部大動脈以下変化は次第に軽度となつている。又かかる例では四肢主幹動脈、頸動脈、心冠狀動脈、肺動脈、等にも軽度ながら総て変化を認める事ができた。然し病変部の潰瘍形成、血栓の附着等、二次性的変化は何処にも認められなかつた(表1)。之に反し、糖尿群(表2.)では8例中1例は硬化性変化を何処にも全く認めず、2例に痕跡を、5例に於て僅かに軽度の硬化性変化を認めたにすぎない。その比較的著明にみられた例ですら、大動脈の各血管分枝部附近に於て粟粒大の丘状隆起が若干生じている程度であつて、対照群にみられたような融合した大なる Plaques は何処にも認められない。又四肢主幹動脈にはアテローム性変化そ

の他血行障害の原因となりうるような、如何なる変化をも認めない。要するに糖尿病例に惹起された硬化性病変は形態的にも部位的にも何等の特異性を示さず、たゞ対照に於けるその単なる初期の状態であると判断された。

次に血清 Cholesterol 値の推移及びそれと硬化程度との関係をみると(図1)、糖尿群では餌育開始直前の血清総 Cholesterol 値は総体に対照に比してかなり高く、又8例中5例は餌育開始後その上昇傾向は特に顕著となつているのが注目される。即ち之等の例では30日以内に既に1000mg/dl以上に上昇し、餌育終了時2000mg~3000mg/dlの高値を示す。而もかかる例では総て硬化程度が極めて軽微乃至皆無である。又重症例であるに拘らず、それが終始精々1000mg/dl前後に推移した3例は軽度ながら病変の確実に発生しているのがみられる。一方対照群では終始300mg/dlを超えなかつた2例(之等は常時脂肪性軟便を排泄した事からして、摂取した Cholesterol の血中移行が不良であつたものであろう)に於て硬化の発生を全く認めないが、約500~1000mg/dlの範囲を長期持続した7例ではそれが総て顕著に発生している。従つて全般的にみれば硬化の強さと血清総 Cholesterol 値との間には必ずしも相関関係はないように思われる。殊に糖尿家兎に於ては一般に Cholesterol 値の如何に拘らず硬化の発生はむしろ抑制されるものとみられ、而もこの事実は血清 Cholesterol 値の上昇傾向が顕著な場合程明瞭になつているとも云え

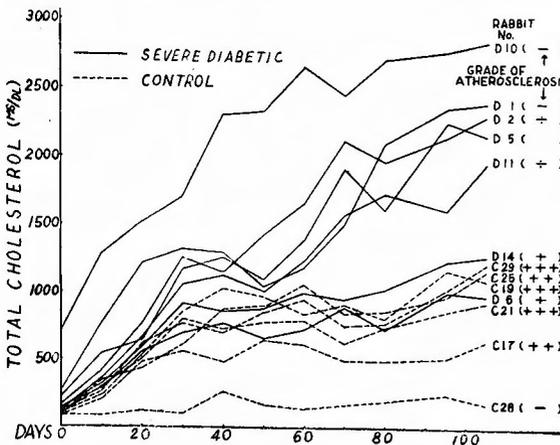


図1 ラノリン餌育時(1日10g, 15週間)の血清コレステリン値の推移並に動脈硬化の発生状況

る。

考 察

Duff 等, McGill 等は発症直後乃至短期経過の Alloxan 糖尿家兎に Cholesterol 餌育を行つた際、大動脈の Atherosclerosis が対照に比して発生し難い事を既に報告しているが、我々は偶々之と別個に、発症後比較的長期間経過の Alloxan 糖尿家兎に対してラノリン餌育を行い、その結果は彼等の結果と殆んど同様である事を確認したのである。ともあれ、本実験結果は従来糖尿病時に Atherosclerosis を合併し易い乃至は促進するものとされる事実と全く相容れぬことは確実である。

さて臨床上或は実験的に Atherosclerosis の発生に影響を与える因子として従来種々のものが挙げられているが、特に血中 Cholesterol 濃度の上昇は古くから硬化を促進する生化学的因子 (Anitschkow) として常に注目されたものである。又人体糖尿病時血清 Cholesterol 値の高いものが非常に多いのもよく知られた事実である。然しながらわれわれのラノリン餌育実験にみられるように、重症糖尿家兎の血清 Cholesterol 値は多くの場合対照よりも遙かに著明な上昇を来たすのに拘らず、硬化は却つて発生し難く、一方斯かる極端な Hypercholesterolemia を来たさず、単に対照群と同程度の level を推移した二、三の糖尿例に於ても硬化程度は甚だ軽微である。即ち糖尿病時単なる血清 Cholesterol 値の上昇は決して Atherosclerosis を来たし易い理由にならぬ事が知られるのである。尤も最近では Atherosclerosis と關聯して血中の Cholesterol や脂質の絶対量よりも総 Cholesterol と総 Phospholipid の比 (TC/TP) を重視する説がみられる。即ち臨床的に Atherosclerosis の合併が認められる際は TC/TP が屢々上昇する (Ahrens, Morrison) と云われ、兎、犬等による実験的動脈硬化症に於ても同じ關係がみられるとされる (Kellner, Davidson)。然し糖尿病時に之が上昇すると云う事實は未だ確認されていない。むしろ Duff 等が糖尿家兎の Cholesterol 餌育実験に於て之が低下する事を強調しているに過ぎない。更に Gofman 一派は臨床的竝に実験的に Atherosclerosis の原因として、超遠心器応用により、特定の Lipoprotein の血中増量を主張しているが、Haning は Atherosclerosis と關係があるときさる Sf 12~20 級 Lipoprotein 量は糖尿病時にも健常人と何等相違がない事を指摘してい

る。何れにせよ Atherosclerosis 発現の basic factor となるのは Cholesterol 乃至 Lipid 代謝の変調であると考えられるものは非常に多いが、現今此の方面から糖尿病時 Atherosclerosis を合併し易い或は促進する事を立証出来る手がかりは全く得られない。

のみならず最近 Hart は剖検結果からみて動脈硬化症と糖尿病の持続期間、重篤さとの間に關係を認め難く、又動脈硬化症の型、分布状況、殊に壊疽と關聯して重視される下肢の硬化性病変は非糖尿例と比較して何等の相違を見出し得ないと述べている。又 Faber 等は糖尿病に於ける血圧と大動脈の Cholesterol 量との關係を検討して、糖尿病時動脈硬化症が進行する原因としては年令、高血圧は重要であるが、糖尿病自体は重要でないとして述べている。このように従来強調されていた糖尿病と動脈硬化症殊に Atherosclerosis との密接な關聯性を事実上否定するような見解は、今日実際に見出す事が出来るのである。換言すれば、糖尿病性壊疽の原因に就いても従来如く単に斯かる血管病変の早期且、顕著な発現傾向による血管閉塞機転を考える事は此際適切を欠くと云うべきである。

Ⅲ 糖尿病時の組織抵抗力減弱と壊疽との關係

糖尿病の際皮膚に化膿性疾患を来たし易く、又その治癒傾向が遅れるなど、古来本症に於て組織の抵抗力の減弱する事が想像されていた。又最近人体糖尿病に極めて近似する実験的糖尿病動物に於ても感染に対する抵抗力減弱があり、更に非感染性炎症に際しても同事実のある事が認められている (岡本)。然るに糖尿病性壊疽は従来動脈硬化性血行障害がその主因であるとみなされており、従つて壊疽の原因として斯かる組織因子の意義が詳細に検討される機會は乏しかつたとせねばならない。然し前項の実験結果を考慮するならば、之はむしろ改めて追求を要する問題であろう。

そこでわれわれは糖尿病家兎の末梢組織に特定の損傷を加え、そこに、起る組織変化を対照と比較する事によつて之を検討した。

実験方法

実験に用いる末梢組織としては家兎耳翼を選び、先ず之に確実に壊死を来たしうる損傷方法を検討したが、最初腐蝕剤として飽和食塩水の動脈内注入を試みた。即ち大なる耳翼を有する健常家兎数匹を選び、滅菌飽和食塩水を 0.1cc~0.5cc、耳翼の頭側 1/3 の部より動脈内に注入した。然し本法ではその強い局処作用に

よつて耳翼の著明な浮腫、動脈血栓等を容易に惹起出来るが、耳翼の壊死を來たす事は稀であつた。又たとえ注入量を更に増加しても著明な全身衰弱を來たすだけであつて、局処の変化は殆ど同様であつた。

次に飽和食塩水の注入後更に黄色ブドウ球菌 (Heatley 株) の生理食塩水浮游液微量を追加注入したところ、壊死の発生は一転して高率となつた。而もそれらの注入量を変る事によつて、壊死の範囲を或程度まで調節出来る事がわかつた。

そこで発症後3ヵ月以上を経過した重症糖尿家兎(常時 300mg/dl 以上の血糖値を示す)及健常家兎各7例を選び、それらの耳翼動脈内へ均しく飽和食塩水を0.2cc 宛注入し、20分後更に500倍菌液 0.04cc を追加注入し、以後耳翼に起る諸変化を20日間に亘り比較観察した。なお本注入量は健常家兎耳翼中央部に限局した小範囲の壊疽を辛うじて惹起しうる程度のものである。

実験成績

注入1~2日後に於て、兩群耳翼に認めた主な変化は耳翼全面に及ぶ強い炎性浮腫であり、耳翼主幹動脈自体もまたそれによつて太い索状を呈し、又大多数の例では主幹動脈の注入部以下に種々の程度に血栓形成が認められる。此際糖尿群に於ては浮腫並に炎症の発現が対照に比して若干遅れているものが多いようであつた(図2.6.)然し3~4日後には両群とも炎症は耳翼全面に亘つて更に顕著となり、且耳翼中央部は全例類円形の壊死を來たした。

5~7日後(図3.7.)対照群では耳翼中央の壊死巣の境界が明瞭となるが、周辺部の炎症はなお高度である。又耳翼末梢部は大多数に於いて壊死に陥る傾向を示さない。一方糖尿群ではかかる壊死巣の形態は対照と著差を認めないが、之と隣接してその末梢側も亦広く暗青色となり、壊死状外觀を呈して來るものが多い。

10日後(図4.8.)対照群では壊死巣が多少乾燥し、その周辺部炎症もかなり軽快し、7例中6例は耳翼末梢側が完全に壊死を免れている。反之、糖尿群では7例中5例が耳翼中央部から末梢迄広範囲に而も湿性の壊死を來たしている(表3.)

15~20日後(図5.9.)対照群では全例壊死巣に一致した耳翼の物質欠損を貽して治癒する。然し糖尿群では壊死巣の乾燥縮少をみるが、脱落治癒の傾向は未だ顕著ではなく、多くの場合、以後更に10日以上を必要とした。

表3 飽和食塩水(0.2cc)及ブドウ球菌(500倍浮游液 0.04cc)の耳翼動脈内注入による耳翼壊死発生状況比較

	耳翼中央に限局する壊死を來した例数	耳翼中央から末梢迄広壊死を來した例数	壊死を免れた例数	合計
健常家兎	6	1	0	7
糖尿家兎	2	5	0	7
合計	8	6	0	11

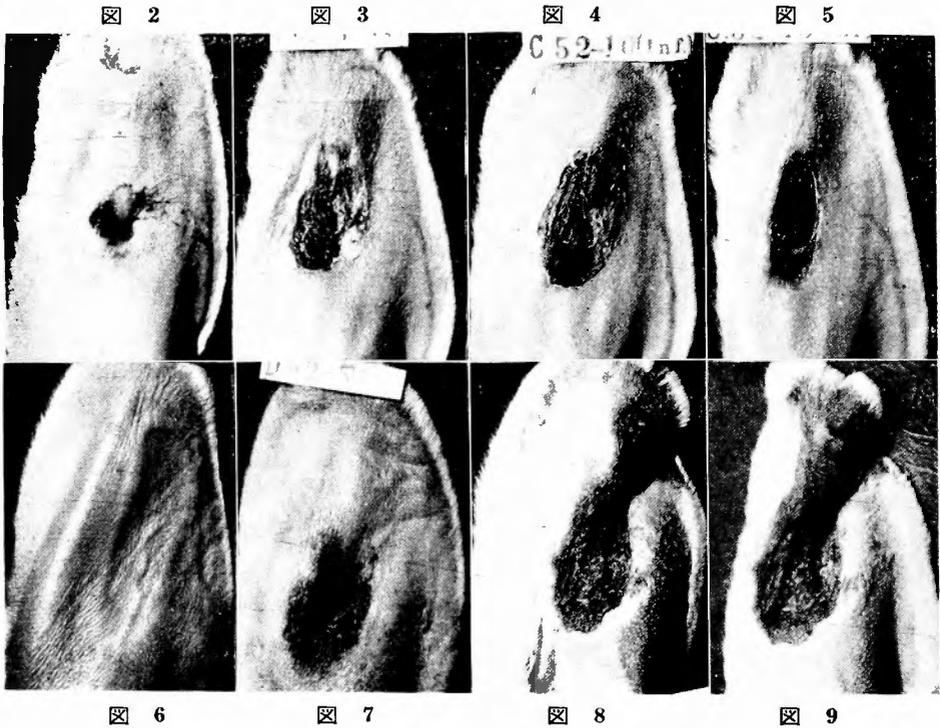
考察

Alloxan 糖尿家兎の組織抵抗力減弱に関し、板谷は300mg/dl 以上の高血糖を約3ヵ月持続した際、皮内オプソン値(抗感染力)が正常以下に低下すると述べているが、われわれの実験結果よりしても同条件の糖尿家兎は特定の組織損傷に対してやはり弱く、健常家兎に比して容易に、或は強い壊死を來たす傾向があると云えるのである。即ち本侵襲(飽和食塩水による腐蝕作用並に化膿菌附着によつて惹起された化膿性血管炎が主体であり、同時に血管周辺組織にも強い損傷が波及したもの)により組織変化の最も強かつた耳翼中央部は全例悉く壊死に陥り、その程度は健常及び糖尿兩群に就て殆んど區別出来ないが、損傷の比較的軽度であつたと考えられる耳翼末梢側は糖尿群に於てのみ高率の壊死がみられた。なお耳翼中央部に壊死を來たした際は主要動脈血行は例外なくその部位で廃絶し、従つてその末梢側は側副血行路の成立によつて辛うじて壊死を免れているに過ぎない。然るに此際糖尿家兎に於ては局処に波及した侵襲に対する抵抗力が減弱している為に斯かる血行不全の条件に於ては容易く壊死を惹起するものとみられる。

以上の事実を臨床に当嵌めて考察するならば、糖尿病時種々の血管病変その他の原因によつて末梢血行が持続的に阻害される際、該末梢組織は感染、外傷等に対して特に弱く、それが壊死に發展する危険性は非糖尿時に比して極めて大であると云わねばならない。又前項で述べた如く、糖尿病時に動脈硬化症の発現傾向が必ずしも顕著であると考えられぬのであるから、従つて本壊疽の原因として斯かる組織抵抗力減弱性の意義は此際改めて強調される必要が生ずるのである。

IV 糖尿病性壊疽に於ける血管縮率因子

従来糖尿病性壊疽に於ける末梢血行障害の原因としては専ら器質的な血管病変に就て述べられており、機能的な血行障害性因子が此際如何に関与しているものであるかについては全く記載がない。そこで糖尿病が



飽和食塩水及びブドウ球菌の耳翼動脈内注入による耳翼壊死発生状況

図2.3.4.5：健康家兎に於ける注入後夫々2,5,10,15日目を示す
図6.7.8.9：糖尿家兎に於ける注入後夫々2,5,10,15日目を示す

図 10

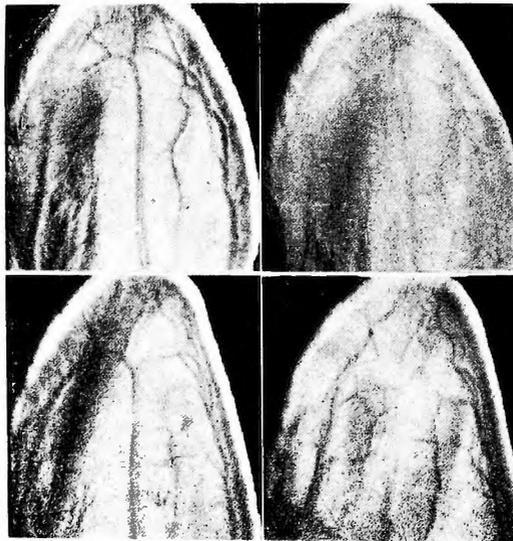
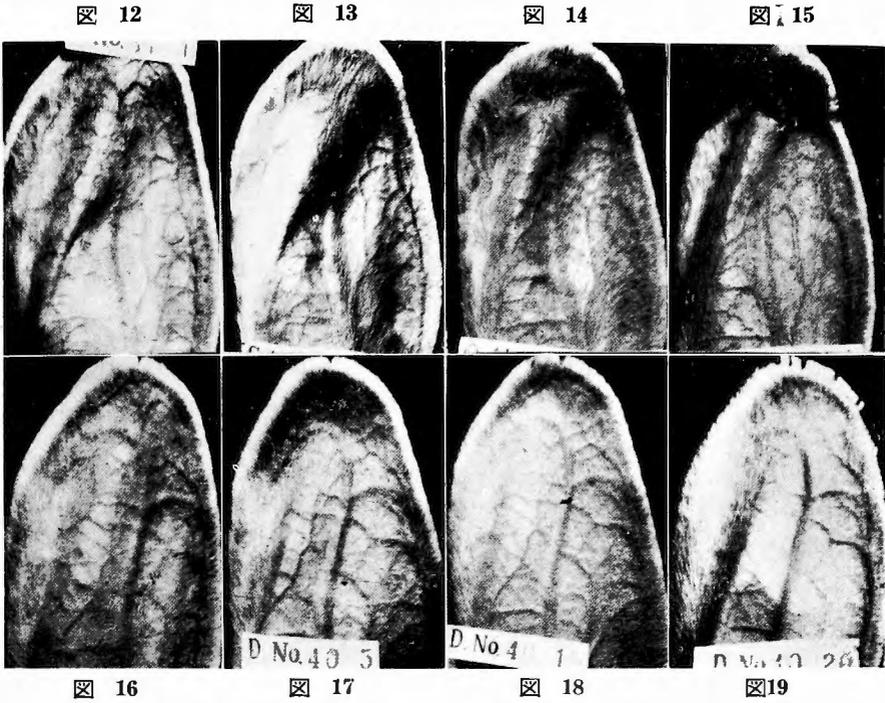


図 11

無菌石松子浮遊液の耳翼動脈内注入時に発現する反射性血管収縮

図10：健康家兎の注入前（左），注入直後（右）を示す
図11：糖尿家兎の注入前（左），注入直後（右）を示す



無菌石松子浮游液の耳翼動脈内注入による耳翼壊死発生状況

図12. 13. 14. 15：健康家兎に於ける注入後夫々1, 5, 10, 20日目を示す
図16. 17. 18. 19：糖尿家兎に於ける注入後夫々2, 5, 10, 20日目を示す

図 20



糖尿家兎の耳翼主幹動脈が石松子を以て完全に閉塞されている事を示す
(注入20日目)

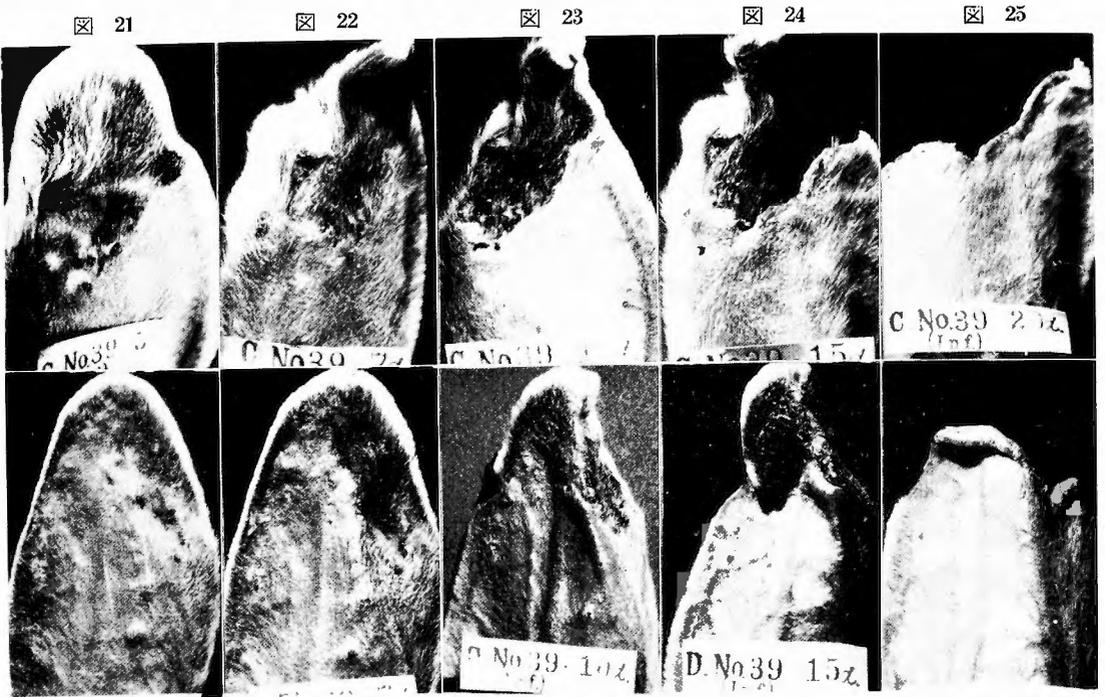


図 26 図 27 図 28 図 29 図 30

ブドウ球菌を加えた石松子浮游液の耳翼動脈内注入による耳翼壊死発生状況 (温暖時)

図21. 22. 23. 24. 25: 健常家兎に於ける注入後夫々5, 7, 10, 15, 20日目を示す

図26. 27. 28. 29. 30: 糖尿家兎に於ける注入後夫々5, 7, 10, 15, 20日目を示す

図 31 図 32 図 33 図 34 図 35

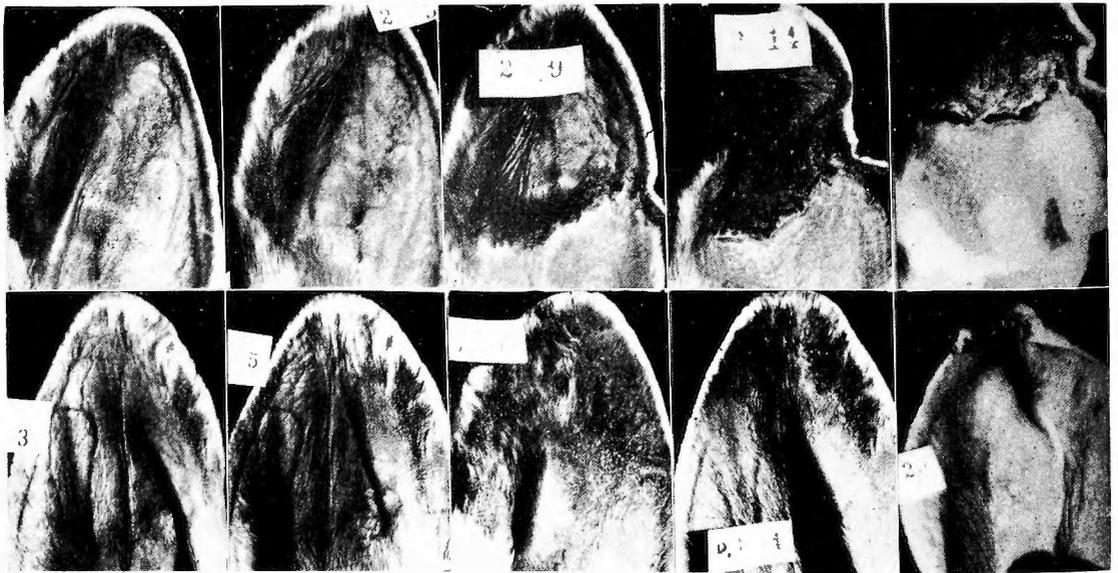


図 36 図 37 図 38 図 39 図 40

ブドウ球菌を加えた石松浮游液の耳翼動脈内注入による耳翼壊死発生状況 (冬季寒冷時)

図31. 32. 33. 34. 35: 健常家兎に於ける注入後夫々1, 3, 9, 11, 20日目を示す

図36. 37. 38. 39. 40: 糖尿家兎に於ける注入後夫々3, 5, 9, 11, 20日目を示す

果して血管攣縮性素因を来たし、それが事実本壊疽の原因として有意なものであるか否か検討した。即ち先ず糖尿病家兎に実験的に急性動脈閉塞症を惹起した際、随伴する反射性血管攣縮が対照に比して如何なる特徴を有し、又引続き発生すべき末梢壊死に対し、それが如何に影響するかを観察し、更に二、三の薬物実験、或は Insulin 治療実験等を通じて糖尿病時の血管攣縮機能を追述した。

1) 糖尿病家兎に於ける急性動脈閉塞症の観察

実験方法

急性動脈閉塞症を惹起する方法としては石松子の生理食塩水浮游液を家兎の耳翼動脈内に注入した。石松子はヒカゲノカズラの胞子で径 25~40 μ を有し、毛細血管の著明に開大せざる限り、その内径よりもかなり大きい。

さて大なる耳翼を有する重症糖尿病家兎（発症後3ヵ月以上を経過し、常時 300mg/dl 以上の高血糖を示す）及び対照として健常家兎を各8例宛選び、耳翼の頭側略々1/3の部位より耳翼動脈内に滅菌した2%石松子浮游液を夫々0.3cc 宛注入し、その際耳翼に発現する反射性血管攣縮、並にその後20日間に亘る組織変化に就て両群を比較観察した。又之と別個に反対側耳翼に就て、同量の石松子浮游液と黄色ブドウ球菌（Heatley株）の生理食塩水500倍浮游液0.04ccとの混合物を注入した場合の変化を同様に比較観察した。

なお前以て耳翼血管を磨擦によつて十分開大させる事により、動脈内注入は技術的に容易であるのみならず、血管攣縮の様相が肉眼的に明瞭に観察出来た。但し此際注入速度は緩徐である事を要し、急速注入時には一部石松子が拡張した毛細血管領域を通過して肺動脈栓塞の危険を伴うものである。

実験成績

i) 無菌石松子浮游液注入の場合

先ず石松子注入時の血管の態度に就ては両群の間かなりの相違が観察された。即ち健常家兎に於ては著明に開大した耳翼全血管は石松子の注入を終る以前に既に強力な攣縮を来たし、その為注入時の抵抗が急速に増大する。此際耳翼全面が蒼白となり(図10.)、家兎は一時不安状態に陥る。一方糖尿病家兎に於ては斯かる攣縮の発現が緩徐且微弱であり(図11.)、右松子の全量を比較的容易に注入出来る。従つてそれだけ肺動脈栓塞の危険性も大であつた。

処で斯かる血管攣縮は以後数時間持続し、石松子によつて充填閉塞された血管は細い黄色の索状物として

明瞭に認められる。従つて Spasm の緩解後と雖、耳翼末梢部に於てはなお強い血行障害が存続する事勿論である。

以後の変化は図12.~19.に示した。即ち対照例では注入1~2日後(図12.) 注入部位附近より末梢の血行遮断領域に向つて充血、出血、浮腫、細胞浸潤等の炎症性変化が軽度に発現しているのが認められる。然し末梢部は未だ幾分蒼白且つ不透明となつてに過ぎない。此際糖尿例では(図16.) 斯かる炎症の発現が対照に比して未だ更に軽度である。

3~4日後(図13. 17.) 対照群では斯かる炎症所見は次第に顕著となり、同時に多くの例では耳翼末梢が livid 且浮腫性の壊死を来たして弛緩し、健常部とかなり明瞭に境界されている。然し糖尿群では末梢部は軽度の浮腫を来たし且つ幾分冷たいが壊死を来たす例は未だ認められない。又耳翼の炎症所見も顕著となる傾向は一般に殆んどみられない。

7~10日後(図14. 18.) では対照群の壊死巣は若干乾燥縮少して黒褐色を呈し、境界部の炎症も幾分軽快している。一方糖尿群では明らかな壊死を来たしたものは一例もなく、又主幹動脈血行は明らかに廃絶している(図20.) にも拘らず、末梢はもはや冷たくなく、従つて或程度側副血行路の成立を思わせ、又炎症性変化も殆んど消滅している。

15.~20日後(図15. 19.) 対照群では壊死巣が全く乾燥し、多くは脱落治癒の傾向を示す。糖尿群では壊死発性例が依然皆無である。なお両群の壊死発生状況は表4.に要約した。

表4 無菌石松子浮游液(2%, 0.3cc)の耳翼動脈内注入による耳翼壊死発生状況比較

	耳翼末梢の狭い壊死を来した例数	耳翼中央附近迄広く壊死を来した例数	壊死を免れた例数	合計
健常家兎	5	1	2	8
糖尿家兎	0	0	8	8
合計	5	1	10	16

ii) 石松子浮游液及びブドウ球菌の同時注入の場合
注入に伴う反射性血管攣縮に関しては前実験の際と全く同様の所見が得られた。

注入の1~2日後、糖尿対照両群共、耳翼の殆んど全面に亘つて著明な炎症が発現するのが認められる。然し糖尿家兎に於てはその発現時期が一般に対照よりも幾分遅れるようである。

注入後4～5日では両群共、しかも全例に於て汚穢且浮腫性の甚だ強い末梢壊死を来たしているのがみられる(図21. 26.)。それは耳翼の末梢側1/3乃至それ以上と云う広範囲に及ぶものが多いが、非壊死部とは明瞭な一線を劃している。なお此際糖尿群に特有な傾向として、壊死の発生範囲が一般に对照より若干狭い事が注目された。それ以外の点では何等相違する処がないようである(表5)。

表5 ブドウ球菌(500倍浮游液0.04cc)を加えた石松子浮游液(2%, 0.3cc)の耳翼動内注入による耳翼壊死発生状況比較

	耳翼末梢の狭い壊死を来たした例数	耳翼中央附近迄広く壊死を来たした例数	壊死を免れた例数	合計
健常家兎	0	8	0	8
糖尿家兎	0	7*	0	7
合計	0	15	0	15

*: 多くの場合健常家兎に比して壊死範囲が幾分狭い。

7～10日後(図22. 23. 27. 28.)では両群共に壊死部は全体に乾燥縮少し、健常部の炎症も次第に軽快している。

15～20日後(図24. 25. 29. 30.)では大多数の例は壊死部が脱落して治癒するが、糖尿例では之が若干遅れるものも認められた。

なお本実験は温暖な季節に施行したものであるが、偶々行つた冬季寒冷時の同様実験では糖尿家兎に於て斯かる侵襲の全身に及ぼす影響は甚大となり、又耳翼の所見に就ても注目すべきものがあつた。即ち健常家兎の諸経過は温暖時と何等相違を認めない(図31.～35.)のであるが、糖尿家兎の全例(6例)は総て壊死巢の処理過程が著しく遅延し、此間所謂湿性壊疽の像を呈するのが特異である。即ち汚穢浮腫性の壊死部は何れも長期に亘り分界線を容易に現出せず、その脱落治癒を来たす迄優に1ヵ月以上を必要とした(図36.～40.)。然し6例の中2例は此間全身衰弱を来たし、損傷部の治癒をみる事なく早期死亡した。

考 察

以上の実験から先ず注目される事は、糖尿病時耳翼の急性動脈閉塞に随伴する反射性血管攣縮が对照に比して微弱であり、更に斯かる血行障害によつて惹起されるべき末梢壊死も著明に抑制された事であろう。なお同事実は勿論他の末梢組織(四肢)に於ても認めると云う事を此処でつけ加えたい。

さて一般に急性動脈閉塞の際には動脈の病変によつて誘発された異常な刺戟搏動によつて、閉塞血管のみならず周辺の副枝血行路も共に反射的に強い痙攣性血行停止を来たすものとされる。又栓塞に伴う反射性血管攣縮の持続は本実験に於てみられる如く、比較的短時間であるが、Allen等によればSpasmの程度如何では当該血管内膜に或種の病変を惹起し、その結果Spasmの緩解後そこに広範囲の血栓を形成するに至り、機能的な血行障害は引続き器質的なそれに移行するだろうと云われる。従つて急性動脈閉塞時には単なる主幹動脈の結紮時等とは異なり、末梢壊死は甚だ高率に惹起されるわけである。

翻つて本実験に於ても、糖尿家兎の動脈閉塞時末梢壊死を来たし難かつた理由としては石松子の栓塞によつて誘発されるべき反射性血管攣縮が逆に微弱な事、又はその結果側副血行路の障害も軽度である事を挙げるのが至当であろう。

処で石松子と化膿菌の同時注入に際し、壊死の発生率、範囲が一転して急増した事からすれば、壊疽発生に対する細菌感染の意義は一般論として是認出来よう。然し此際糖尿例に発生した壊死が对照に比してむしろ狭い事実は、血管攣縮微弱と云う壊死抑制要因によつて糖尿病特有の組織抵抗力減弱と云う壊死促進因子が打消されたとみるべきである。

以上のように考えるならば、糖尿病時には壊疽の原因として機能的な血行障害性因子(血管攣縮性亢進)の干渉する可能性は全く否定出来る事になる。即ち糖尿病時の血管攣縮性の低下した状態が却つて壊疽発生に対する抑制因子になつている点で、本症はRaynaud氏病、或はBuerger氏病と本質的に異なるものであらう。

次に冬季寒冷時の感染性動脈閉塞実験に於て、糖尿家兎では对照と異なり壊死巢の形態が湿性像を呈して治癒が著しく遅延し、時には全身衰弱を来たして予後不良に陥る等、本壊疽の臨床症状と酷似するものがあつて興味深い。然し温暖時には斯かる傾向が殆んど認められなかつた事からすれば、之はむしろ糖尿家兎の寒冷な環境に対する抵抗力の問題と關聯しており、本侵襲による全身状態の悪化と共に局処の損傷修復能力が著明に低下した為と考えるべきでなからうか。

2) 糖尿家兎の血管攣縮機能に関する薬物実験

前項の実験結果よりみて、糖尿病時には動脈栓塞による血管反射の発現過程に於て恐らく何等かの重大な障害が介在するものと考えられるが、その本態に関し

以下の薬物実験を通じて若干検討を加えた。

i) 微量 Adrenalin 並に Histamin による切除耳翼血管の灌流実験

実験方法

重症糖尿病家兎(前項の実験に用いたと同条件のもの)の切除耳翼血管を微量の Adrenalin 又は Histamin 加 Locke 氏液を以て灌流し(Krakow-Pissemiski 氏法), それ等によつて起る灌流量の変化を健常家兎の場合と比較する事により, 上記障害の原因を特に血管筋性因子の面から追求してみた。

先ず耳翼を無麻酔下メスにて根部より切除し, 直ちに細小力ニューレを断端より耳翼動脈内に挿入固定しそれを通じて一定量の Locke 氏液を注入する事により血管内残留血液を静脈側より悉く洗い去つた。次いで該耳翼を氷室に5時間保存後, 室温にて30cm 水圧のもとに酸素飽和 Locke 氏液を以て灌流を開始した。灌流量は最初僅少であるが, 以後次第に増加して20~30分後には多くの耳翼では毎15秒大凡20~24滴(1.7~2.0cc)の範囲内で夫々一定するのがみられた。

そこで此際灌流を Locke 氏液から Adrenalin 加 Locke 氏液(5×10^{-9})に置換し, それによつて起る滴数の変化を3分間に亘り Kymogrophion 上に記録した。終了後灌流を再び Locke 氏液に置換すれば比較的短時間でもとの一定した滴数に戻るのであるが, 之を以て Adrenalin の影響が略々消滅したものと見做

し, 次いで灌流を Histamin 加 Locke 氏液(1.25×10^{-6})に置換し, それによる滴数の変化を同様に記録した。

実験成績並に考察

表6では Adrenalin による, 表7では Histamin による灌流状況を糖尿群と健常群に就て夫々比較した。之等の成績が示す如く, 糖尿群の血管では Adrenalin 並に Histamin による灌流量の減少傾向が共に大多数の健常例に比して軽度であり, 3分間に於けるその総灌流量は Adrenalin の場合, Histamin の場合共に健常群よりも遙かに大である。従つて糖尿病時之等薬剤による血管収縮効果は多くの場合健常時に比して明らかに微弱であると云う事が出来る。図41. 42. によれば此の事実は一層明瞭に理解出来よう。即ち Adrenalin の場合, 健常例では灌流開始後1分~1分半迄は比較的急速に滴数の減少を来たし, それ以後の減少傾向は顯著でないが, 糖尿例では全期間に亘り斯かる変化は甚だ緩徐且軽微に発現しているに過ぎない。一方 Histamin の場合, 健常例では灌流開始後1分迄は甚だ急激な滴数減少を来たし, 以後滴数は左程顯著な変化を示さない。然し糖尿例ではこの推移はやはり遙かに緩慢である。

処で本実験に於ける之等薬剤の作用部位を考慮すると, Adrenalin は自律神経液性伝導物質として Cannon & Rosenblueth の所謂 Sympathin 中に含ま

表6 切除耳翼血管のアドレナリン加ロック液 (5×10^{-9}) による 灌流状況比較(灌流圧: 30cm H₂O)

家兎番号 D: 糖尿 C: 健常	室温 (°C)	毎15秒間に於ける灌流量 (滴数)														計
		前	15"	30"	45"	1'	1'15"	1'30"	1'45"	2'	2'15"	2'30"	2'45"	3'		
D 301	24	20	20	19	19	19	17	17	17	17	18	17	16	15	231	
D 302	24	23	23	23	22	21	20	20	19	18	17	18	17	17	258	
D 303	24	23	23	21	21	19	18	17	17	18	17	16	16	16	242	
D 304	26	22	22	21	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	233	
D 305	24	21	21	20	18	18	16	16	16	15	15	15	14	14	219	
D 308	24	20	20	19	18	17	16	16	16	15	15	15	14	14	215	
D 309	23	24	24	24	23	22	21	20	20	20	19	18	18	17	270	
小計		153	153	147	141	134	126	123	122	120	117	114	110	108	1668	
C 311	25	20	20	18	15	13	12	12	13	13	13	13	11	12	185	
C 312	24	23	23	21	18	16	14	14	14	13	14	14	13	13	210	
C 314	26	21	21	18	15	13	12	11	11	12	12	11	11	10	178	
C 315	25	21	21	19	17	16	15	14	15	15	14	14	13	13	207	
C 316	24	21	21	19	16	15	14	13	13	13	12	11	11	12	191	
C 317	26	23	23	22	20	19	18	17	18	17	17	16	17	16	243	
C 319	23	22	22	19	16	14	13	13	12	13	13	12	12	11	192	
小計		151	151	136	117	106	98	94	96	96	95	91	88	87	1406	

表7 切除耳翼血管のヒスタミン加ロック液 (1.25×10⁻⁶) による灌流状況比較 (灌流圧: 30cmH₂O)

家兎番号 D:糖尿 C:健常	室温 (°C)	毎15秒間に於ける灌流量 (滴数)													計
		前	15"	30"	45"	1'	1'15"	1'30"	1'45"	2'	2'15"	2'30"	2'45"	3'	
D 301	24	20	20	19	18	15	15	13	14	13	14	13	13	12	199
D 302	24	23	23	21	19	17	17	15	16	16	15	16	15	15	228
D 303	24	22	22	21	18	16	16	15	15	15	16	15	15	14	220
D 304	26	21	21	19	16	15	15	15	14	14	14	14	13	13	204
D 305	24	21	21	21	17	15	14	14	13	14	14	13	12	12	201
D 308	24	20	20	19	17	14	14	15	14	13	14	13	13	13	199
D 309	23	24	24	23	20	19	18	19	18	19	18	18	18	17	255
小計		151	151	143	125	111	109	106	104	104	105	102	99	96	1506
C 311	25	20	20	19	15	11	10	11	11	11	12	12	12	11	175
C 312	24	23	23	21	15	12	11	11	10	11	11	11	10	10	179
C 314	26	20	20	18	13	10	11	11	11	12	11	10	9	9	165
C 315	25	21	21	20	16	14	15	14	14	13	14	13	12	12	199
C 316	24	21	21	20	14	12	13	13	14	13	13	12	11	11	188
C 317	26	23	23	21	17	15	15	16	16	15	15	15	15	14	220
C 319	23	21	21	19	13	9	10	10	11	10	10	9	10	9	162
小計		149	149	138	103	83	85	86	87	85	86	82	79	76	1288

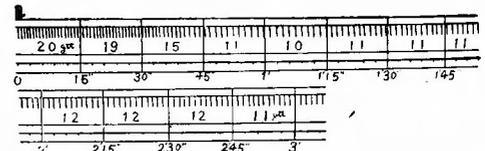
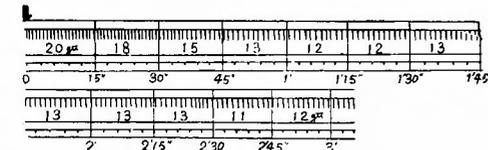
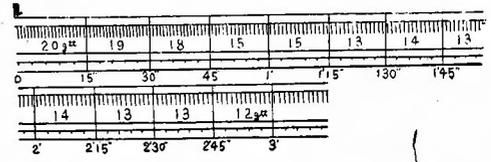
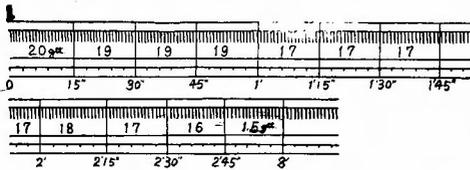


図41 切除耳翼血管のアドレナリン加ロック液による灌流状況比較 (灌流圧: 30cmH₂O) (時標: 3秒)
上段: 糖尿家兎 No. 301
下段: 健常家兎 No. 311

図42 切除耳翼血管のヒスタミン加ロック液による灌流状況比較 (灌流圧: 30cmH₂O) (時標: 3秒)
上段: 糖尿家兎 No. 301
下段: 健常家兎 No. 311

れるが、今日之は直接奏効臓器 (滑平筋) の受容物質と結合して作用を発現するものでなからうかと考えられている。一方 Histamin の一次作用は腸管に於て滑平筋作用である (Feldberg) ように、血管に於ても亦滑平筋作用であると云われる。従つて糖尿健常両群の間に認められた之等薬剤による血管収縮効果の相違は、何れも単に糖尿家兎に於ける血管筋自体の収縮機能障害を意味するものであろう。そして神経性因子の影響は此際殆んど顧慮する必要がないものと考えられる。従つて又、前項の実験で認めた糖尿病に於ける

動脈閉塞時の反射性血管攣縮微弱の原因も主として血管筋性のものであろうと推論できる。

ii) 自律神経節遮断剤並に Histamin の負荷実験

糖尿家兎に認めた反射性血管攣縮微弱の原因としては、本血管反射が脊髄を介して行われるとされる以上、今一つ神経性因子の影響する可能性に就ても亦検討を要する処である。そこで本項では糖尿家兎に標記薬物を負荷した際の血圧変動を健常家兎の場合と比較する

表 8 TEAB 静注時の血圧下降程度比較 (mmHg)

D : 糖尿家兎 C : 健常家兎

家兎番号	注入量 (mg/kg)	前	30"	1'	1'30"	2'	3'	5'
D 101	5	115	105	109	111	113	115	115
	40	114	104	84	90	100	112	114
D 102	5	105	99	97	101	105	105	105
	40	105	89	77	73	85	97	101
D 103	5	98	92	90	94	96	98	98
	40	100	74	70	68	72	86	100
D 104	5	120	106	112	114	118	120	120
	40	116	84	80	92	100	112	116
D 105	5	105	95	99	101	103	105	105
	40	105	89	83	85	87	99	105
D 106	5	108	96	100	104	106	108	108
	40	108	84	72	68	78	100	104
D 107	5	116	106	108	112	112	116	116
	40	113	99	87	89	93	107	111
C 111	5	120	94	104	112	116	120	120
	40	120	70	66	88	104	112	118
C 112	5	115	93	95	101	103	111	111
	40	115	83	73	73	79	99	107
C 114	5	115	95	107	111	115	115	115
	40	120	84	74	68	72	88	114
C 115	5	108	88	96	102	104	108	108
	40	105	69	57	61	67	85	103
C 116	5	110	86	98	102	106	108	108
	40	110	62	58	64	80	92	104
C 117	5	120	88	98	98	108	118	120
	40	120	72	68	72	78	98	116
C 118	5	125	95	103	109	113	119	121
	40	123	95	75	67	85	111	119

事により、糖尿病時の自律神経機能の様相を察知せんとした。

実験方法

重症糖尿家兎(前項の実験で用いたと同条件のもの)及び、健常家兎に TEAB (5mg/kg 及び 40mg/kg) C₆ (2mg/kg 及び 10mg/kg), Histamin (0.2mg/kg)等を静注し、之等による動脈圧の変動を夫々股動脈から直接法によつて水銀柱に誘導し、更に之をKymographion 上に記録して比較観察した。なお同一家兎に於ける個々の薬物負荷実験は総て数日の間隔を以て施行した。

実験成績並に考察

先ず TEAB 又は C₆ 静注時の血圧下降効果を比較す

ると表8,9及び図43の如く、糖尿例に於ては之等の使用量如何を問はず、初圧に対する下降程度は一般に对照例に比して軽微である事が知られる。又初圧そのものも糖尿例に於て若干低いものが多い事が注目される。処で之等薬剤による血圧下降は何れも血圧維持を支配する交感神経節の遮断(何れも Synapse に於ける Acetylcholin との競合によると云われる)に基づくものであるが、本遮断剤の効果は一般に作用臓器の準備状態によつて必ずしも一定しないと云われる(勝田)又一般に正常血圧時に比し高血圧時(殊に神経性因子に基づく場合)の方が効果は顕著であると云われている。斯かる見地から健常家兎に一定量の Vagostigmin を、糖尿家兎に一定量の Adrenalin を夫々前

表9 C₆静注時の血圧下降程度比較 (mmHg)

D: 糖尿家兎 C: 健常家兎

家兎番号	注入量 (mg/kg)	前	30"	1'	1'30"	2'	3'	5'
D 101	2	112	102	102	104	106	108	110
	10	110	98	84	80	88	94	106
D 102	2	106	96	98	98	100	102	106
	10	107	77	63	49	53	67	91
D 103	2	103	93	91	91	93	97	99
	10	103	85	63	57	57	65	81
D 104	2	115	103	105	107	109	111	113
	10	115	87	77	81	85	95	107
D 105	2	100	96	94	94	94	98	100
	10	102	82	70	68	70	74	86
D 106	2	108	96	96	98	102	104	106
	10	110	78	60	58	70	82	94
D 107	2	115	105	107	107	109	111	111
	10	117	93	69	71	71	99	109
C 111	2	120	102	102	104	110	114	116
	10	120	60	54	48	48	60	80
C 112	2	116	96	96	98	104	110	112
	10	121	65	57	49	51	65	85
C 113	2	120	104	106	110	114	116	118
	10	125	67	57	61	71	89	105
C 114	2	110	98	98	100	102	104	108
	10	115	65	61	53	49	57	85
C 115	2	110	90	92	98	102	104	108
	10	110	54	62	66	70	88	94
C 116	2	110	80	84	90	92	98	102
	10	114	62	50	48	50	60	74
C 118	2	125	107	111	113	117	121	123
	10	125	87	73	71	71	87	101

以て皮下注射した際のC₆の降圧効果を観察した。その結果、斯かる前処置を行わざる場合にC₆の効果が特に顕著であつた健常例ではその効果が著減し(図44)、又前処置を行わざる場合にC₆の効果が特に軽微であつた糖尿例ではそれが明らかに増強する事を認めた(図45)従つて糖尿病時の本遮断剤による降圧効果の減弱は血管運動神経支配の異常、恐らく少くとも交感神経緊張の低下に似た状態を意味するものであらうと考えられる。

次に Histamin 静注時の血圧変動を比較すると、健常家兎では注入直後血圧の急下降を来す例、或は一過性の急上昇後急下降を来す例が最も多く、稀には一過性の上昇のみを来す例もみられる。一方糖尿例に於ても血圧の変動状態はやはり個体によつて必ず

しも一定しない。然し健常群にみられる血圧変動(特に下降)は何れも甚だ急激且顕著であり、糖尿群ではそれが総て極めて緩徐に且軽微に発現するに過ぎない(図46)。處で Histamin による血圧下降作用に就ては従来末梢血管痙攣によるものとされるが、C₆或は Procain amide 投与後の Histamin 作用は総て血圧上昇性であり(戸本出)、又前回の血管灌流実験からみてもその血管筋作用は総て収縮性である。従つて Histamin による血圧下降は此際むしろ反射性のものと考えべきである。即ち本実験結果より糖尿病時には結局、斯かる血管拡張性反射の発現も亦健常時に比して甚だ軽微なものと考えられる。更に之を裏書する事実として、糖尿家兎に於ては皮膚寒冷血管反応が対

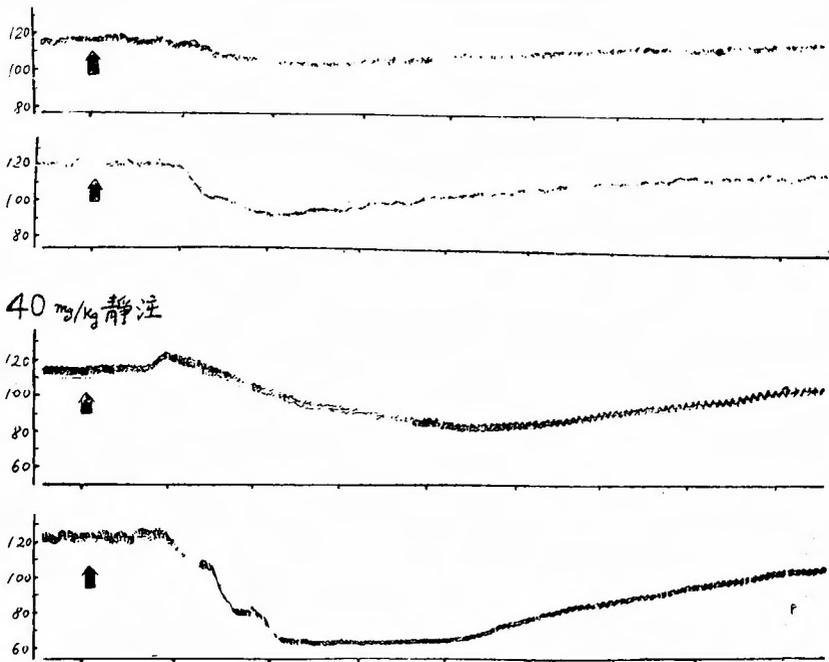


図43 TEAB 静注時の血圧下降程度比較 (時標15秒)
 上二段: 5mg/kg 負荷 (上: 糖尿家兔 No. 101, 下: 健常家兔 No. 111)
 下二段: 40mg/kg 負荷 (上: 同一糖尿家兔, 下: 同一健常家兔)

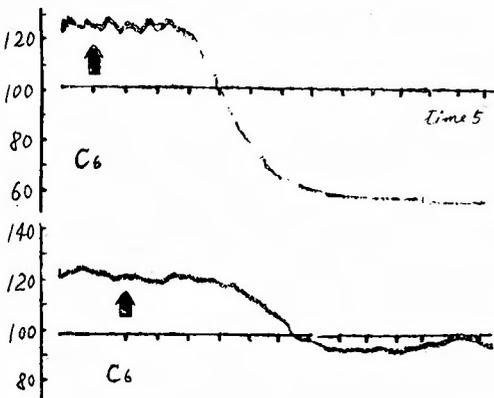


図44 健常家兔 (No. 113) に於ける
 C₆ (10mg/kg 静注) の降圧効果
 上段: 正常時の効果
 下段: ワゴスチグミン (0.2mg) 皮注
 15分後に於ける効果

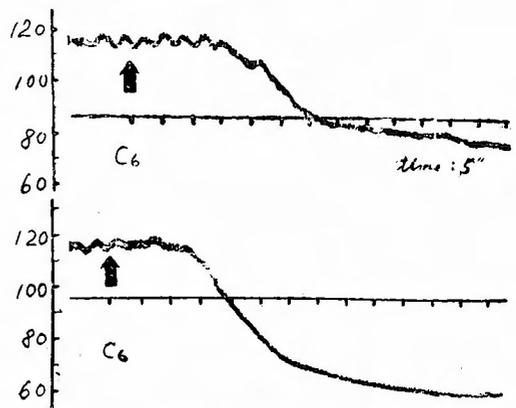


図45 糖尿家兔 (No. 104) に於ける
 C₆ (10mg/kg 静注) の降圧効果
 上段: 正常時の効果
 下段: アドレナリン (0.1mg) 皮注
 15分後に於ける効果

照に比して発現し難い事が見出されている(柴田)。

ともあれ糖尿病時には、以上の如く単に断片的に過ぎないが、個体の血管運動神経障害を立証すると考えられる二、三の実験的根拠が得られるのである。従つて本症に於ける動脈栓塞時の反射性血管攣縮微弱の原

因として、先に立証された筋性因子とは別個に、斯かる神経性因子も亦何等かの形で実際に干渉している可能性がありうると云わねばならない。

3) Insulin 治療による実験

本実験では糖尿家兔を Insulin を以て治療し、諸種代謝位相の改善を図つた際、之迄の実験で認めた血

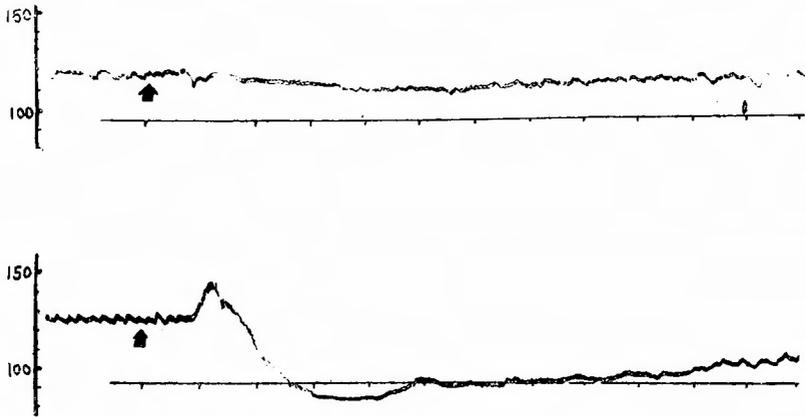


図46 ヒスタミン (0.2mg/kg) 静注時の血圧変動比較 (時標15秒)
上段: 糖尿家兎 下段: 健常家兎

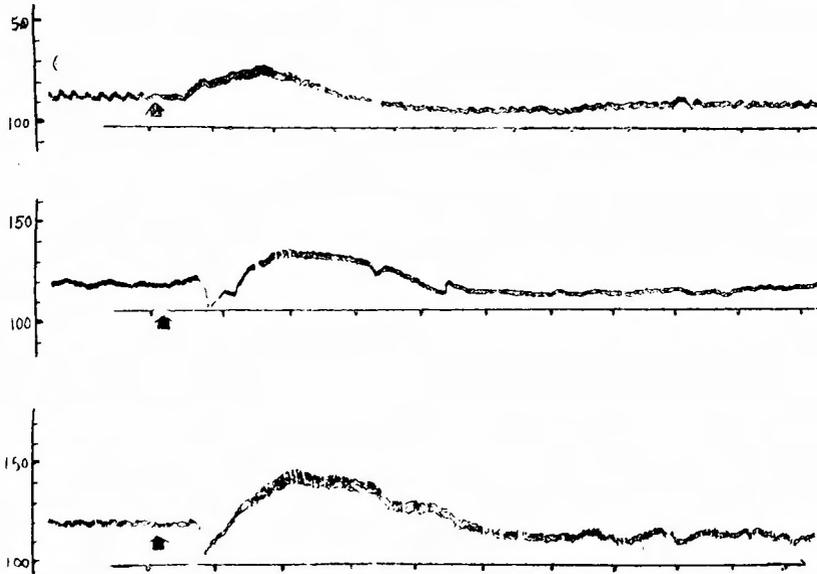


図47 インシュリン治療時のアドレナリン (0.0015mg/kg 静注) の昇圧効果 (糖尿家兎 No. 403)(時標15秒)
上段: 治療前 中段: 治療2週後 下段: 治療4週後

血管縮機能障害が如何なる変化を示すかに就て追求した。

実験方法

重症糖尿家兎(之迄の試験で用いたと同条件のもの) 8例を選び、之に NPH Insulin を1ヵ月以上に亘り一日一回皮下に注射した。その使用量は翌朝空腹時血糖値を可及的正常レベル迄抑制する事を目標として、個体により、又日により、適宜増減した。

さて本治療期間中一定量の Adrenalin 或は C_{61} による血圧の上昇或は下降効果を適時比較観察し、最後に

白松子による耳翼の急性動脈閉塞実験を行い、その際反射性血管攣縮或は壊死の発現状況が Insulin 治療前と如何に異なるかを比較した。

実験成績並に考察

図47は糖尿家兎の一例に就き、一定量の Adrenalin による血圧上昇効果を Insulin 治療前、治療2週間後、同じく4週間後に分けて夫々比較したものである。即ち2週間後では治療前に比して血圧上昇効果は未だ余り増強していないが、4週間後ではそれが著明に増強している、即ち Adrenalin に対する反応性は

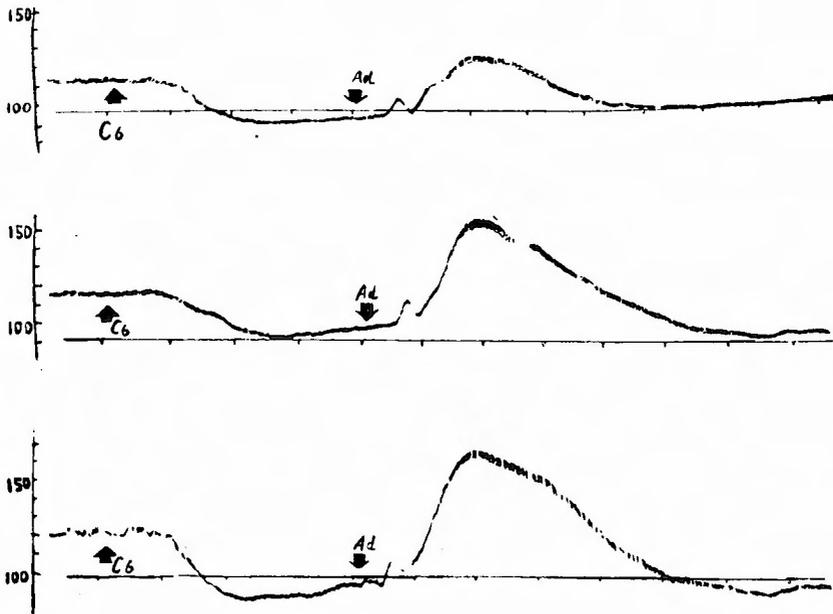
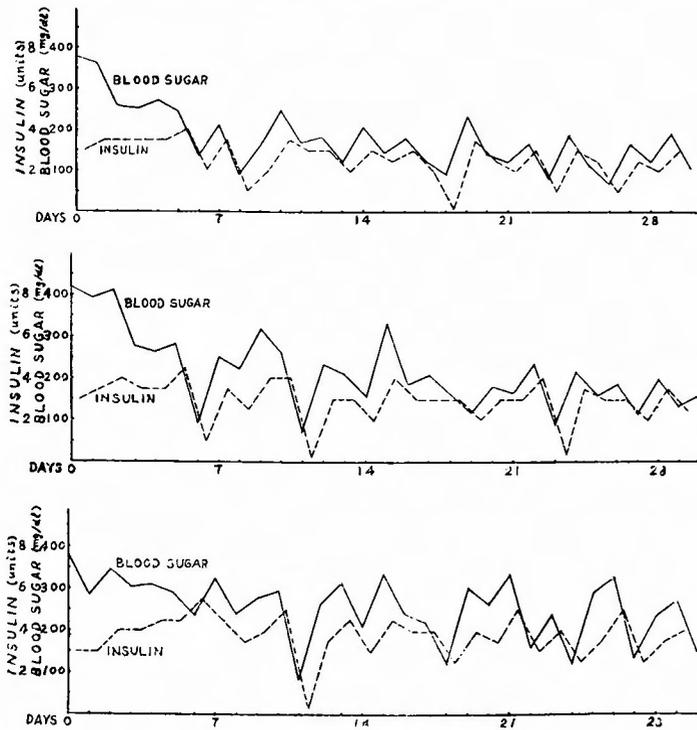


図48 インシュリン治療時のC₆ (5mg/kg 静注)の降圧効果並にアドレナリン (0.0015mg/kg)の昇圧効果(糖尿家兎 No. 405)
 上段:治療前 中段:治療2週後 下段:治療4週後

図49 図50 図51



インシュリン治療時の血糖値推移
 (上から夫々糖尿家兎 No. 401, 403, 406)

概ね正常又はそれに近く回復したものとみられる。他の多くの糖尿例でも反応性の増強傾向は本例と略々似ており、少数例では2週間後に既にその著増するのがみられる。

C₆による血圧下降効果の変化をみても、やはり Adrenalin の場合と殆んど同様である。即ち図48に示した例では治療前に比して治療2週間後では軽度、4週間後ではかなり著明に降圧効果が増強している。なお此際C₆に引続いて注入した Adrenalin の効果も漸次増強しているが、之は本治療の結果として、C₆による denervation 効果の増強と Adrenalin 奏効臓器独自の反応性増強との両様の意味を持つものである。

ところで本 Insulin 治療による血糖値調整効果に就ては、治療開始後2週間迄は早朝空腹時血糖値は総体に未だ高いものが多いが、4週間迄には多くの場合、正常乃至200mg

図 52

図 53

図 54

図 55



無菌石松子浮游液の耳翼動脈内注入による耳翼壊死発生状況
 左からインシュリン治療糖尿家兔 No. 401 に於ける注入前並に注入後夫々 5, 10, 18日目を示す

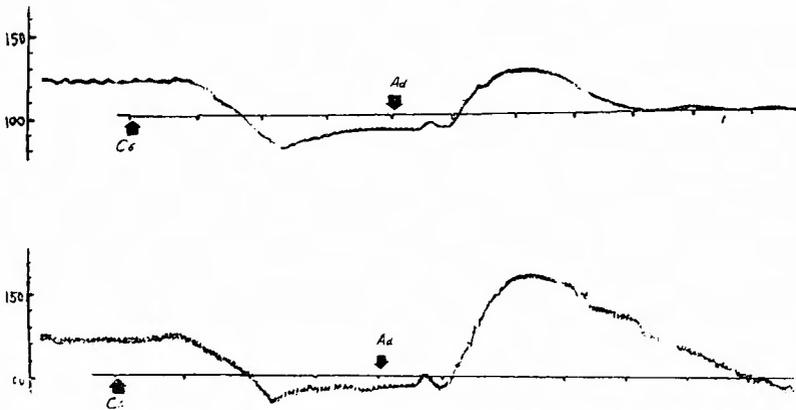


図56 健常家兔に於ける C₆ (5mg/kg 静注) の降圧効果並にアドレナリン (0.001mg/kg 静注) の昇圧効果 (時標15秒)
 上段: 正常時の効果
 下段: 同一家兔のブドウ糖注射による高血糖時 (400mg/dl 以上) の効果

/dlの範囲内に常時抑制する事が出来た (図49, 50). 然し少数例では4週間後に於てもなおかつ之を低位に安定させる事に成功しなかつた(図51). しかしこのような例でも上記薬剤に対する反応性はかなり増強しており, 結局 Insulin の治療効果が血糖値の上に十分反映しなかつただけのものであろう.

次に Insulin 治療の結果之等薬剤に対する反応性が著明に増強した家兔に就て, 先に記載したと全く同一の方法で, 無菌石松子による耳翼の急性動脈閉塞症を惹起させたが, 栓塞に伴う反射性血管攣縮は予想通り何れの場合も著明に発現するのが観察され, 従つて Insulin 治療を行はぬ際には殆んど認められなかつた耳翼壊死も此際高率に発生し, 壊死巣の形態, 経過等も亦健常例の場合と何等區別出来なかつた(図52~55).

以上の実験結果よりすれば, 糖尿家兔にみられた血管攣縮機能の障害は或期間の適切な Insulin 治療によ

つて総てよく是正出来るものと考えられる. 實際糖尿病なる疾患が元來 Insulin の絶対的乃至相対的欠乏によつて惹起される症候群である事からしても, 本障害の斯かる可逆性はむしろ当然であるかも知れない. 従つて本障害の主要な原因としては, やはり Insulin 欠乏の結果, 筋攣縮時に重要な役割を演ずる糖の利用能力が低下 (Stadie & Zapp, Chaikoff, Stadie,)する事を第一に挙げるべきであらう. 且も此際過血糖自体の有害性に就ても考慮すべきであるかもしれない. 然し本血管障害を是正する為には血糖値が必ずしも常時低位に抑制される事を要しなかつた点よりみて, それはむしろ否定出来るように思われる. 又之を裏付けるものとして, われわれは更に次の実験的事実を挙げる事が出来る. 即ち健常家兔にブドウ糖を静注して高血糖 (400mg/dl 以上) を生成し, その際 C₆ 及び Adrenalin の効果をみると, 図56の如く, 一般に C₆ の

降圧効果は正常血糖時と何等異ならず、又 Adrenalin の昇圧効果は正常血糖時に比して減少でなく、逆に著明に増強する事が知られる。即ち一過性であるにせよ過血糖自体には何等有害な作用を認めず、むしろ糖利用能力に応じて Adrenalin の効果は増強するものと考えられる。

V 総 括

従来糖尿病性壊疽の際にみられる血管腔の狭窄乃至閉塞機転は多くの場合動脈硬化性変化を基礎として発現するものとされている。而して今日では斯かる硬化性病変は単なる老化現象と云うよりは、むしろ糖尿病自体と緊密な因果関係を有するものとみられており、所謂老人性壊疽に於ける血管病変と本壊疽に於けるそれとの間はかなり相違のあることが強調されている。Root は此の点に関し、糖尿病時の特異な血管変化としては Atherosclerosis が甚だ重要であり、従つて本壊疽の際には、Atherosclerosis の進展による血管腔の狭窄乃至閉塞が頻繁にみられると述べている。彼は又、老人性壊疽時には主として中膜型或は Moenckeberg 型硬化症（之自体は血行障害因子として意義に乏しい）に伴う血栓形成が多くみられ、糖尿病時に斯かる変化の起るの、もつと後の事であろうとしている。

然し糖尿病と Atherosclerosis との斯かる密接な関連性が主張される反面、われわれが、Alloxan 糖尿病家兎に対してラノリン餌を以て Atherosclerosis の生成を試みた結果では、糖尿病時には極めて高度の血清 Cholesterol 値の長期持続にも拘らず、対照に比して Atherosclerosis を発生し易いと云う事実は全く認める事が出来ず、むしろ発生が著しく抑制される事を認めたとすぎない。われわれは亦長期持続の糖尿病家兎に於て Atherosclerosis の自然発生を認めたと云う報告を知らない。一方最近では一部学者によつて糖尿病と動脈硬化症との関連性に就て、従来と異なりむしろ否定的な見解すら述べられている。従つて糖尿病性壊疽の成因に関しても従来如く単に Atherosclerosis の顕著な合併傾向、即ちそれによる早期の血管閉塞機転を主因として挙げる事は此際適當ではないと考えられるのである。

古来糖尿病時細菌感染に対して抵抗力が減弱する事実はよく知られているが、われわれの行つた実験によれば、糖尿病家兎では或程度血行不全に陥つた末梢組織が、同時に感染乃至組織損傷を合併するならば、該部

は非糖尿例よりも甚だ容易く壊疽に陥ると云う事実が認められるのである。従つて前述の実験結果と併せ考えるならば、糖尿病時には動脈硬化症を発現し易いと云うよりは、むしろそのような血行障害条件を或程度合併する場合、感染、外傷等に対する局処の抵抗力が著減している事実こそ、壊疽の原因として強調されるべきであると思われる。

次に本壊疽に於ける機能的な血行障害因子の干渉に就て糖尿病家兎による急性動脈閉塞実験を通じて検討した結果、糖尿病時には血管攣縮性は一般に著明に低下しており、それが事実壊疽発生を却つて安全ならしめる要因になると云う新知見が得られた。之は無論、本壊疽が Raynaud 氏病、Buerger 氏病等にみられるような血管系の攣縮性亢進に基因するものでは無い事を立証するものである。そこで斯かる血管攣縮性低下の本態を糖尿病家兎の切除耳翼血管灌注実験、Insulin 治療実験等によつて追及してみたが、それは Insulin 欠乏殊に糖利用能力の低下に基づく血管筋自体の収縮機能障害が主因であると考えられる。然し他の薬物実験より糖尿病時、個体の自律神経障害が推定出来る事から、それが或程度神経性因子に基因する可能性をも考えたい。

翻つて本壊疽は形態的に主として湿性であり、分界傾向の現れ難い事は臨床的に周知である。又その理由としては側副血行との関係、或は感染の合併等を挙げるものがある。一方われわれの実験に於ても、冬季寒冷時、感染を伴う動脈栓塞によつて惹起された壊疽は総て湿性像を呈するのがみられた。之は然し必ずしも恒常的な現象ではなく、仮令感染を伴う場合であつても、温暖な環境に於てはむしろ健常例にみられるような乾性壊疽を来たし、分界脱落の傾向は殆んど正常である。即ち本壊疽の形態的な特異性は従来考えられている程顕著にはみられないのであるが、之は恐らく壊疽の形態が個体の創傷治療能力（或は損傷修復能力）の如何によつて多分に影響される事を意味するものであろう。

VI 結 論

われわれは所謂糖尿病性壊疽の成因に関して Alloxan 家兎を以て家兎に匡し、次の結論に達した。

1) 従来その成因の主因子は早期且顕著な動脈硬化症の発現による末梢血行障害であると考えられていたが、ラノリン餌による実験的動脈硬化症が対照に比して起り難かつた事からすれば、斯かる考えはむしろ

是正を要するかと思われる。

2) 糖尿病時の末梢組織は感染、損傷等に対して弱く、此際もし或程度局所の血行不全を合併するならば甚だ容易に壊死を来たしうる。即ち斯かる組織抵抗力の減弱こそは本壊疽の重要な原因であると云える。

3) 本壊疽の原因として機能的な血行障害因子(血管攣縮性の亢進)は否定出来る。即ち糖尿病時には一般に血管攣縮性の低下が認められ、之は急性動脈閉塞症に際し壊疽の発現を却つて抑制する。

4) 斯かる血管攣縮性の低下は恐らく Insulin 欠乏の結果として、血管筋に於ける糖の利用障害に基づくものであらうと考えられるが、神経性因子の干与も亦否定出来ないものがある。

5) 従来云われている本壊疽の形態的な特異性は実験的にも認めうるが、必ずしも恒常的でない。

擧筆に当り、種々御指導を賜つた恩師青柳教授並に木村助教授に深甚の謝意を表するものである。

参 考 文 献

- 1) Adson, A. W., & Brown, G. E.: Thromboangitis Obliterans; Results of Sympathectomy. *J. A. M. A.*, **99**; 529~534, (Aug. 13), 1932.
- 2) Ahrens, H. E., & Kunkel, H. G.: The Stabilization of Serum Lipid Emulsions by Serum Phospholipids. *J. Exper. Med.*, **90**; 409, 1949.
- 3) Allen, E. V., Barker, N. W., & Hines, E. A.: *Peripheral Vascular Diseases*. ed. 2. Philadelphia, Saunders, 186, 1955.
- 4) Allen, E. V., Barker, N. W., & Hines, E. A.: *ibid*, 271~272.
- 5) Anitschkow, N.: *Experimental Atherosclerosis in Animals*. chap. 10. in *Arteriosclerosis*, E. V. Cowdry, Mc Millan Co., N. Y., 1933.
- 6) Boyd, W.: *Surgical Pathology*. ed. 6. Philadelphia, Saunders, 38, 1947.
- 7) Bryant & Buck: *American Practice of Surgery*. William Wood, New York, **2**; 231~234, 1907.
- 8) Bujwid, D.: *Zbl. Bak.*, **4**; 19, 1888.
- 9) Cannon & Resenblueth: *Am. J. Physiol.*, **104**; 557, 1937, *ibid* **113**; 251, 1935.
- 10) Chaikoff: *J. Biol. Chem.*, **188**; 389, 1951.
- 11) Davidson, J. D., Abell, L. L. & Kendall, F. E.: *Am. Heart J.*, **38**; 462, 1949.
- 12) Demarquay & Ladeveze: in Bryant & Buck.
- 13) Duff, G. L., & Payne, T. P. B.: The Effect of Alloxan Diabetes on Experimental Cholesterol Atherosclerosis in the Rabbit. *J. Exper. Med.*, **92**; Oct. Dec., 1950.
- 14) Faber, M., & Lund, F.: The Aorta in Diabetes Mellitus. *Arch. Path.*, **52**; 2, 1951.
- 15) Feldberg, W.: Effect of Ganglion Blocking Substance on the Small Intestine. *J. Physiol.*, **113**; 483~505, 1951.
- 16) Gofman, J. W. et al.: The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Science*, **111**; 166, 1950.
- 17) Gofman, J. W. et al.: Blood Lipids and Human Atherosclerosis. *Circulation*, **2**; 161, 1950.
- 18) Grossmann: *Über Gangrän bei Diabetes Mellitus*. Berlin, 1900.
- 19) Hagedorn-Jensen: *Biochem. Zs.*, **135**; 46, **137**; 92, 1923, **140**; 538, 1924.
- 20) Haning, M., & Lauffer, M. A.: Ultracentrifugal Studies of Lipoproteins in Diabetic Sera. *Diabetes*, **1**; 447, 1952.
- 21) Hart, J. F.: Diabetes and Arteriosclerosis. *Med. Clin. North Am.*, **33**; 795, 1949.
- 22) Homans, J.: *A. Textbook of Surgery*. ed. 5. Springfield, Charles C Thomas, 115, 1940.
- 23) 板谷博之: Alloxan 糖尿病家兔の皮膚抵抗力減弱に関する実験的研究. *日本外科宝函*, **23**; 2, 1954.
- 24) 勝田泰成: 自律神経液性作用物質に関する実験的研究. *日本外科宝函*, **22**; 2, 1953.
- 25) Kellner, A., Correll, J. W., & Ladd, A. T.: *Am. Heart J.*, **38**; 460, 1949.
- 26) 木村忠司: 自律神経の外科. *日本外科全書*, **9**, 378~379, 1955.
- 27) Krakow-Pissemanski: *Pissemanski, Pflügers Arch.* **158**; 426, 1914.
- 28) Kramer: in Lewin, F.: *The Foot and Ankle*. ed. 3. Philadelphia, Lea & Febiger, chap. **29**, 1949.
- 29) Lewis, T.: Experiments Relating to the Peripheral Mechanism Involved in Spasmodic Arrest of the Circulation in the Fingers, a Variety of Raynaud Disease. *Heart*, **15**; 7~101, 1929.
- 30) Mc Gill, H. C., & Holman, R. L.: The Influence of Alloxan Diabetes on Cholesterol Atherosclerosis in the Rabbit. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **72**; 72, 1949.
- 31) Morrison, L. M., Gonzales, P., & Wolfson, E.: *Circulation*, **2**; 472, 1950.
- 32) Moschcowitz, E.: The Relation of Hyperplastic Arteriosclerosis to Diabetes Mellitus. *Ann. Int. Med.*, **34**; 5, 1951.
- 33) 岡本耕造: *糖尿病の実験病理学*, 日本医書出版, 1951.
- 34) 岡本耕造: 実験的糖尿病, *最新医学*, **8**; 1, 1953.
- 35) Raynier: in Bryant & Buck.
- 36) Root, H. F.: *The Treatment of Diabetes Mellitus*. ed. 8. Philadelphia Lea & Febiger, 684~700, 1947.
- 37) 斎藤正行: 光電比色計による臨床化学検査, 南山堂, 208, 1952.
- 38) 柴田正樹: 神戸医大紀要, **6**; 3, 1956.
- 39) Stadie: *J. Biol. Chem.*, **189**; 52, 1951.
- 40) Stadie & Zapp: *J. Biol. Chem.*, **170**, 55, 1947.
- 41) 竹田正次: 糖尿病の病態生理, *医学の歩み*, 別集 **1**; 209, 1951.
- 42) 戸本田菊次他: *日薬誌*, **50**; 5, 1951.