# 冬眠動物ゴールデン・ハムスターに於ける超低体温下循環停止に関する実験的研究

山口大学医学部外科学教室第1講座（主任：八牧力雄教授）

王　　昭　　宗

〔原稿受付　昭和：40年1月13日〕

# Deep Hypothermia in the Golden Hamster: Studies on Survival and Tolerance to Circulatory Arrest

By

CHAU-CHONG WANG

From The 1st Surgical Division, Yamaguchi University Medical School
(Director: Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

1) ANDJUS and colleagues[1)2)3)] have succeeded in reanimation of rats from deep hypothermia. YAMAKI et al.[32)] and IKEDA[14)] repeated their techniques to confirm the results.

The present studies have been carried out to know whether or not there could be essential differences in responses to deep hypothermia between hibernator (golden hamster) and non-hibernater (rat).

2) The golden hamsters, weigning between 50 g and 120 g, were enclosed in a 1 litter jar with air tight rubber stopper. Immediately the animal was placed in an ice-box of 0° to 3°C for about 60 minutes. After the animal was removed from the jar, a thermometer was inserted into the rectum, and the needle EKG leads were attached to the extremities and standard lead II recorded. Surface cooling by cracked ice immersion was continued until cardiac arrest occurred. The animal was ventilated with room air until the heart stopped. After the heart stopped, as shown on the EKG, the animal was maintained in an ice bath for the pre-determined period of complete circulatery arrest.

The hamster was removed from the ice and placed on a board in supine position. A rectangle of wood board covered with a thin asbestos plate was placed over the animal with a 2 cm hole in it fashioned in such a way that a heat lamp of 150 watt would warm the anterior part of the thorax early. As soon as the heart began to beat, the animal was given continuous artificial respiration until spontaneous breathing occured. After a regular cardiac rhythm was established the entire animal was warmed by the lamp until rectal temperature reached to 32°C. A hamster who survived 2 weeks or longer was considered a long time survivor.

A group of hamsters were hypodermically given following drugs twice, namely, 48

and 24 hours before start of cooling: i) Prednisolone of 10 mg/kg; ii) Adrenochrome of 50 mg/kg; iii) Chlorpromazine of 1 mg or 10 mg/kg. Another was laparotomized under ether anesthesia 12 hours after reanimation from circulatory arrest of 60, 70 and 80 minutes and then the whole blood was taken from the inferior vena cava to measure serum transaminase activity.

Temperature gradients during cooling and rewarming were determined in some experiments with thermistors being inserted into brain, pleural cavity, spinal canal and rectum.

In these animals, pieces of tissue were excised from brain, heart, kidney and liver, and examined histologically in slices stained with hematoxlyin-eosin.

3) Results

i) Circulatory arrest of 60 minutes is well tolerated with long term survivors during deep hypothermia. When arrest time is prolonged to 70 minutes or more, the survival rate is markedly reduced.

ii) Hemorrhage of the alimentary tract and the lung is a main cause of death.

iii) A definite incidence of extremity paralysis which occurred more often in lower extremities was noted. This usually cleared completely within 24 hours.

iv) Preliminary giving of Prednisolone prolongs considerably the safe time of arrest and prevents fairly the hemorrhage and the incidence of extremity paralysis. However, stomach ulcer was found in a large majority of animals who survived circulatory arrest of 90 minutes or more. On the contrary, neither Adrenochrome nor Chlorpromazine is beneficial.

v) By these techniques uniform cooling occurs and the anterior structures warm more rapidly than does the posterior aspect of the body.

vi) The longer time of circulatory arrest is prolonged, the higher serum transaaminase activity becomes after recovery. It is concluded that tissue damage is augmented by prolongation of the arrest time.

vii) Congestion and hemorrhage were often found in the various organs. It is thought that these findings are due to peripheral circulatory disturbances. Myocardial eosinophilic degeneration and interstitial proliferation were common histopathological changes.

Fatty degeneration and scattered small necrotic foci of liver cells were found in most of deaths. In brain, proliferation of glia cells, atrophy of nerve cells and edema were noted. However, these all were slight.

4) There are no essential differences in responses to deep hypothermia between hibernator and non-hibernator.

## 緒　　言

近年心臓外科領域に於て一時的循環停止を企図する場合，超低体温法（5～20°C）が用いられているが，この事に関しては，いまだ解明されていない点が多い[25]．

教室の Yamaki 等[32]，池田[14]は Andjus 等[1)2)3)]の方法に習い，白鼠に於ける超低体温法を再吟味し，いささか新知見を得たが，著者は冬眠動物たるゴールデン・ハムスターに於て超低体温下に循環停止を行なつた場合，非冬眠動物たる白鼠と如何なる点に於て異るかを知ることによつて臨床応用上，有益な知見が得られるのではないかと考えて本研究を行なつた．

## 実　験　方　法

実験動物として体重50～120g（平均79g）のゴールデン・ハムスターを使用した．

### 1）冷却方法

**第1次冷却**：ハムスターを容量1000ccの広口壜に気密に密閉し，0～3℃の冷蔵庫内に入れ，約60分間放置し，第1次冷却を行なつた．ハムスターは次第に発生する壜内の酸素欠乏と，炭酸ガスの蓄積により，ふるえることなく，寒冷麻酔の状態に入る．即ち次第に動作は緩慢となり，冷却後約50～55分で四肢は弛緩し，腹臥位をとるが，この時壜を動かせば，軽く頭を持ち上げ，四肢を動かす．更に10分後には直腸温は18℃前後となり完全な麻酔状態に入る．

**第2次冷却**：ハムスターを壜より取り出し，体温測定用として肛門より棒状温度計を約3cm．直腸内に挿入し，四肢には心電計の導子を連結，第2誘導で心電図を記録した．あらかじめ用意した氷片でハムスターを覆い，心搏が完全に停止する迄冷却した．その間プラスチックチューブを鼻孔にあて，これに連結した血圧測定用ゴム球により室内空気を用いて，間歇的陽圧呼吸を行なつた．第2次冷却開始時では大部分のハムスターの呼吸は極めて緩徐となり，一部には既に停止しているものもあつた．心電図および直腸温は心搏停止が認められる迄5分毎に記録した．直腸温の降下と共に心搏数も減少し，15～30分（平均20分）で直腸温は平均3℃となり，ここで心搏は停止する．心搏停止を確認した後，人工呼吸を中止し氷片で覆つたまま，夫々60分，70分，80分，90分間放置し（直腸温は更に下降し－1℃に達する），次の如く加温による蘇生を行なつた．加温により心搏が再開する迄に数分を要するから，実際の心搏停止時間は上記の時間にこれを加算したものとなる．

### 2）加温方法

**第1次加温**：ハムスターを氷片中より取り出し，板上に背位に固定し，厚さ7mmの木板を厚さ3mmの石綿で被つたものに直径約2cmの孔をあけ，これを以つてハムスターを遮蔽し，この円孔を通じて選択的に心臓部が加温される様，150ワットの集光電球を照射した．平均約5分で直腸温は2℃になり，心搏再開を認める．ここで直ちに人工呼吸を行なつた．加温と共に心搏は次第に数を増加し，規則正しくなる．20～30分で直腸温は18℃となり，不規則ながら自発呼吸が発現する．呼吸が深く，規則正しくなるのを待つて補助呼吸を中止する．

**第2次加温**：第1次加温で心搏及び呼吸が整調になれば，前述の遮蔽物を取り除き，全身加温に移行する．加温が進行するに従い，先づハムスターの前肢，次いで前胸部にふるえが生ずる．閉ざされていた両眼を開き，ふるえは増々強くなるが，決して下半身に及ぶことはない．直腸温が30℃前後になると上半身のふるえは弱まり間歇的となり，遂に腹位に転じ這い廻ろうとする．32℃前後で大部分のハムスターは完全に蘇生し，触れれば咬みつくものもある．この様な状態を完全恢復と見做して加温を中止し，室温に放置した．

以上の如く何等の前処置なく実験を行なつたものの他に，実験動物のあるものに対しては実験前24時間及び48時間の2回にわたり，次の如き薬剤の皮下注射を行なつた．

i）Prednisolone*（10mg/kg）

ストレスに対する抵抗増大を目的とした．

ii）Adrenochrome**（50mg/kg）

内臓（肺，消化管）出血の予防を企図した．

iii）Chlorpromazine***（1mg/kgまたは10mg/kg）

一層円滑な超低体温の達成を企図した．

心搏停止時間の長短による臓器細胞の障害度を知る目的で，ハムスターを蘇生後12時間でエーテル麻酔下に開腹し，下大静脈より全血を採取し，血清GOT値の測定を行なつた．

ハムスターのあるものに対しては冷却及び加温中の身体各部の温度の変化を知る目的で脳，胸腔，腰髄，及び直腸の各部にサミスターを刺入し，温度の測定を行なつた．

実験後2週間生存したものを長期生存となし，エーテルを吸入せしめて屠殺し，死亡例と同様直ちに剖検した．脳，心臓，腎臓，肝臓の一部を切除し，ヘマトキシリン，エオヂン染色で顕微鏡標本を作り，病理組織学的検査を行なつた．

## 実　験　成　績

### 1）冷却ならびに加温過程

第1次冷却終了後には直腸温は平均18℃に下降し，

*Predonine soluble（塩野義）
**Adona（AC-17）（田辺）
***Wintermin（塩野義）

心搏ならびに呼吸数は極めて緩徐となる．心電図は図1.（向つて左側）に示す如く，直腸温（RT）16℃に於ては単相曲線を示し，心室起電力は1.5mVで搏動をつづける．第2次冷却の進行と共に，心室起電力は僅かづつ低下し，PQ間隔，QRS間隔，ST間隔も各々延長する．直腸温の低下と共に心搏数は更に緩徐となるが，不整脈または心室細動は起らない．直腸温8℃でP波，T波は殆んど消失し，2相性のQRS群のみとなり起電力は始めの（第1次冷却終了時の）約1/2に減少し，心搏数は略々20/minとなり，直腸温2℃に至り心搏は完全に停止している．一般には第2次冷却開始後20〜25分で直腸温は平均3℃となり心搏停止を来す．その後更に直腸温は－1℃迄下降する．

加温開始数分後に（通常5分以内）基線上に不規則且平坦な波形が現われ始め，次いで突然2mV，0.5秒におよぶ2相性の大きな波が1分間に1乃至数回みられる様になる（図1，向つて右，直腸温0℃）．この時を以つて心搏再開とする．加温の進行と共に円味をおびた波形は棘状を呈し始め，次いでP波が現われるが通常4〜6：1の完全AVブロックを生ずる．直腸温10℃前後（図1，向つて右，直腸温12℃）でこのAVブロックは消失し始める．18℃前後で自発呼吸が再開し，33℃で心電図は略々正常に復帰する．直腸温と心搏数の関係は図2に示す如くである．

Chlorpromazine前処置群に於ては自発呼吸の再発は遅延し，平均直腸温23℃（他群では平均18℃）に至つて始めて再開する．

2）生存率

無処置群の生存率は表1の如く，60分の循環停止では全例長期生存し，70分では50％，80分及び90分では夫々30％，20％の長期生存例を得た．即ち60〜90分の循環停止で生存率は50％であつた．70分では一応全例完全に恢復するが，80分，90分では6例の不完全回復例があつた．

Prednisolone前処置群では表2及び図3に示す如く，80分の停止でも80％の長期生存例を得ている．90分で

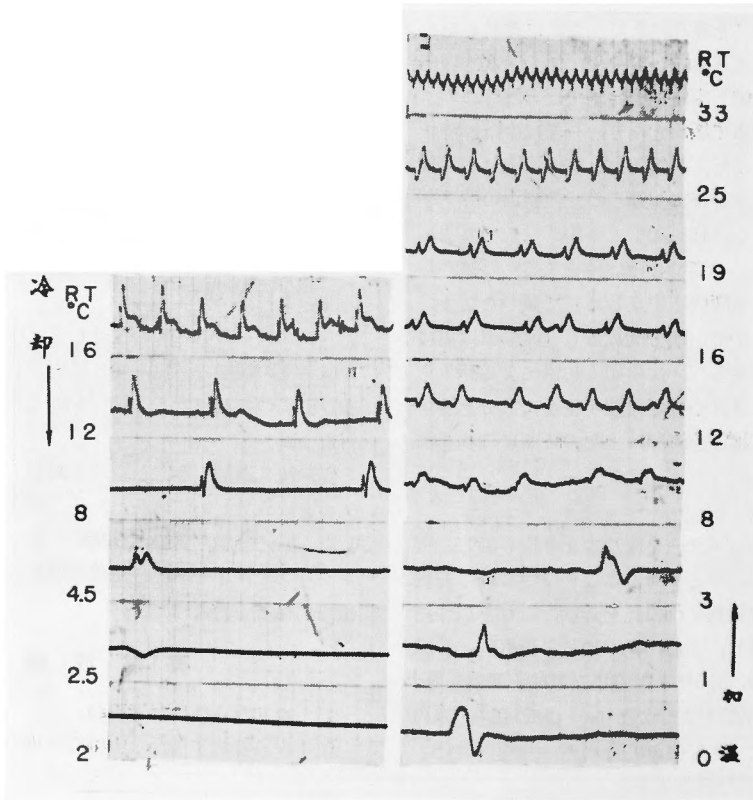



図　1　　冷却ならびに加温に伴う心電図の変化
（ハムスター# 24，RT＝直腸温）

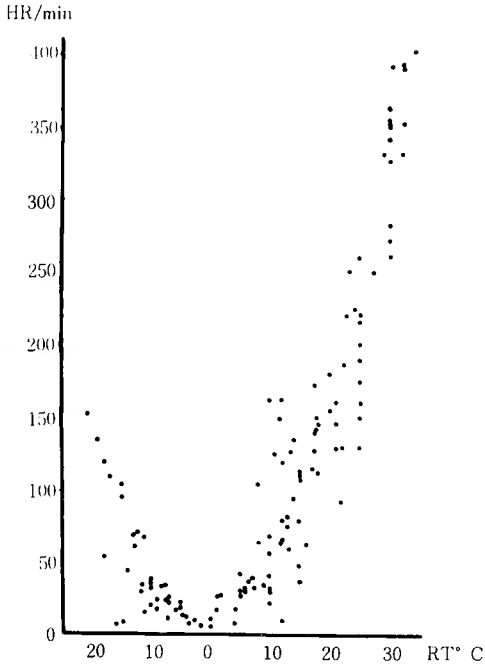



図　2　心搏数と直腸温との関係

表 1　実験成績（無処置群）
心搏停止60～90分後加温（40例）

| | 完全恢復群 | | | | 不完全恢復群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 長期生存 | 晩期死亡 | 早期死亡 | 計 | 不完全恢復 | 心搏再開せず | 計 |
| 60分 | 10 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 70分 | 5 | 0 | 5 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 80分 | 3 | 0 | 5 | 8 | 1 | 1 | 2 |
| 90分 | 2 | 1 | 3 | 6 | 1 | 3 | 4 |
| | 20/40 | 1/40 | 13/40 | 34/40 | 2/40 | 4/40 | 6/40 |

（註）長期生存＝2週間生存
晩期死亡＝24時間以後死亡
早期死亡＝24時間以内死亡

表 2　実験成績（プレドニゾロン前処置群）
心搏停止80～110分後加温（40例）

| | 完全恢復群 | | | | 不完全恢復群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 長期生存 | 晩期死亡 | 早期死亡 | 計 | 不完全恢復 | 心搏再開せず | 計 |
| 80分 | 8 | 0 | 1 | 9 | 1 | 0 | 1 |
| 90分 | 6 | 2 | 2 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 100分 | 6 | 0 | 2 | 8 | 2 | 0 | 2 |
| 110分 | 5 | 1 | 2 | 8 | 0 | 2 | 2 |
| | 25/40 | 3/40 | 7/40 | 35/40 | 3/40 | 2/40 | 5/40 |

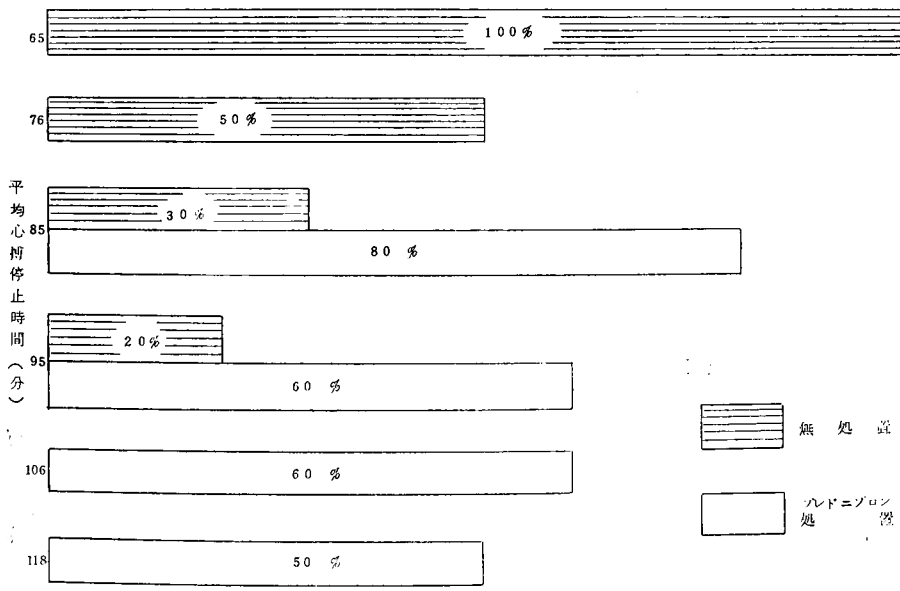



図　3　超低体温下心搏停止に対する副腎皮質ホルモンの効果

は，全例完全に恢復したが，長期生存率は60％であつた．100分及び110分の停止でも夫々60％及び50％の生存率を得た．即ち80～110分の循環停止では40例中35例（87％）が完全に恢復し，その中25例（62％）が長期生存している．不完全恢復は40例中5例（12.5％）であつた．Prednisoloneの前処置は，超低体温下の安全な循環停止時間を明らかに延長せしめる．

Adrenochrome 前処置群に於ける生存率は表3の如く，60分の循環停止で30％しか得られなかつた．60～90分の循環停止により，40例中35例（87％）は一応完全に恢復したが，その中26例が96時間以内に死亡した．即ち生存率は22％である．

Chlorpromazine 前処置群に於ては表4に示す如く，生存率は70分循環停止群(10mg/kg 2回投与)では20％，80分ならびに90分の循環停止群（1mg/kg 2回投与）では夫々40％，20％であつた．即ちChlorpromazineで前処置を行なつた30例中70～90分の循環停止後28例（93％）は一応完全に恢復したが，長期生存したものは8例（26.6％）であつた．

従つてAdrenochromeおよびChlorpromazineの前処置は生存率を改善するよりもむしろ増悪するものである．

**3）肉眼的剖検所見**

表5に示す如く，無処置群に於いては長期生存20例中1例に肺の点状出血を，晩期死亡の1例に胃の限局性の出血を認めた．早期死亡13例中12例に腸，11例に胃，9例に肺の出血を認めた．不完全恢復の6例中5例に肺出血を認めた．この様に死亡例に肺，胃，腸に出血を認めるものが多かつた．

Prednisolone 前処置群では表6の如く，長期生存例25例中2例に肺出血を認めたに過ぎなかつたが，その他の死亡例では無処置群と同様種々の臓器に出血があつた．唯異なる所は，80分循環停止を行なつた長期生存例8例中1例，90分の長期生存例6例の全部，100分の生存例6例中4例，110分の生存例5例中2例に夫々胃潰瘍の形成を認めたことである．

Adrenochrome 前処置群も表7に示す如く肺出血，これに次いで胃及び腸出血が認められ，止血作用は立証されなかつた．

Chlorpromazine 前処置群でも表8にみられる如く，肺出血が多く，胃，腸出血がこれに次いでいる．

以上4群の150例の剖検肉眼的所見を総括すれば表9の如くなる．

**4）循環停止後の四肢麻痺**

**表3　実験成績（アドレノクローム前処置群）**
**心搏停止60～90分後加温（40例）**

| | 完全恢復群 | | | | 不完全恢復群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 長期生存 | 晩期死亡 | 早期死亡 | 計 | 不全恢復 | 心搏再開せず | 計 |
| 60分 | 3 | 2 | 5 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 70分 | 2 | 1 | 6 | 9 | 1 | 0 | 1 |
| 80分 | 2 | 2 | 5 | 9 | 0 | 1 | 1 |
| 90分 | 2 | 2 | 3 | 7 | 2 | 1 | 3 |
| | 9/40 | 7/40 | 19/40 | 35/40 | 3/40 | 2/40 | 5/40 |

**表4　実験成績（クロルプロマジン前処置群）**
**心搏停止70～90分後加温（30例）**

| | 完全恢復群 | | | | 不完全恢復群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 長期生存 | 晩期死亡 | 早期死亡 | 計 | 不全恢復 | 心搏再開せず | 計 |
| 70分 | 2 | 2 | 6 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 80分 | 4 | 2 | 4 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 90分 | 2 | 1 | 5 | 8 | 2 | 0 | 2 |
| | 8/30 | 5/30 | 15/30 | 28/30 | 2/30 | 0 | 2/30 |

**表5　剖検肉眼的所見**
**無処置群（40例）**

| | 出血部位 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 肺 | 胃 | 腸 | 膵 | 胸腺 | 膀胱 | 他 | 胃潰瘍 |
| 長期生存 | 20 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 晩期死亡 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 早期死亡 | 13 | 9 | 11 | 12 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| 不全恢復群 | 6 | 5 | 0 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 40 | 15 | 12 | 14 | 4 | 7 | 1 | 1 | 0 |

**表6　剖検肉眼的所見**
**プレドニゾロン前処置群（40例）**

| | 出血部位 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 肺 | 胃 | 腸 | 膵 | 胸腺 | 膀胱 | 他 | 胃潰瘍 |
| 長期生存 | 25 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| 晩期死亡 | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| 早期死亡 | 7 | 5 | 4 | 5 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 不全恢復群 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 40 | 11 | 7 | 6 | 3 | 1 | 0 | 3 | 13 |

**表7　剖検肉眼的所見**
アドレノクローム前処置群（40例）

| | 出血部位 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 肺 | 胃 | 腸 | 膵 | 胸腺 | 腎脂 | 他 | 胃潰瘍 |
| 長期生存 | 9 | 2 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 晩期死亡 | 7 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 早期死亡 | 19 | 16 | 16 | 16 | 7 | 0 | 1 | 4 | 0 |
| 不全恢復群 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 40 | 27 | 23 | 19 | 9 | 0 | 2 | 4 | 2 |

**表8　剖検肉眼的所見**
クロルプロマジン前処置群（30例）

| | 出血部位 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 肺 | 胃 | 腸 | 膵 | 胸腺 | 腎脂 | 他 | 胃潰瘍 |
| 長期生存 | 8 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 晩期死亡 | 5 | 3 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 早期死亡 | 15 | 15 | 11 | 13 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 不全恢復群 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 30 | 23 | 15 | 16 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |

**表9　剖検肉眼的所見**
各群合計（150例）

| | 出血部位 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 肺 | 胃 | 腸 | 他 | 延数 |
| 長期生存 | 62 | 8 | 4 | 3 | 1 | 16 |
| 晩期死亡 | 16 | 9 | 11 | 4 | 6 | 30 |
| 早期死亡 | 54 | 45 | 42 | 46 | 26 | 159 |
| 不全恢復群 | 18 | 17 | 0 | 2 | 4 | 23 |
| 合計 | 150 | 79 | 57 | 55 | 37 | 228 |

**表10　心搏停止後四肢麻痺**

| | 完全恢復例 | 前肢 | | 後肢 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 左 | 右 | 左 | 右 |
| 無処置群 | 34 | 1 | 1 | 1 | 6 |
| プレドニゾロン群 | 35 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| アドレノクローム群 | 35 | 1 | 1 | 8 | 5 |
| クロルプロマジン群 | 28 | 1 | 1 | 3 | 3 |
| 合計 | 132 | 3 | 3 | 17 | 16 |

無処置群で完全恢復34例中前肢に麻痺を認めたもの1例であつたが，後肢では右側6例，左側4例であつた．

Prednisolone 前処置群では，完全恢復35例中前肢に麻痺を認めたものはなく，両側後肢に麻痺を認めたもの2例のみであつた．

Adrenochrome 前処置群の完全恢復例35例中1例に四肢全部の麻痺，7例に後肢左側，1例に右側後肢の麻痺を認めた．

Chlorpromazine 前処置群の完全恢復28例中10mg/kgの前処置後70分循環停止を行なつたものは1例に四肢全部の麻痺，2例には両側後肢の麻痺を認めた．1mg/kgの前処置による80分及び90分の循環停止群においては，四肢麻痺は全く認められなかつた．

以上4群の完全恢復132例中，四肢麻痺発生延数は表10の如くで，本合併症は後肢に頻発するが，24時間以内に完全に恢復した．Prednisolone 前処置群に於いてその発生率は比較的僅少であつた．

**5）超低体温下循環停止12時間後の血清GOT値**

60分，70分，80分の心搏停止を行なつたハムスター各々5匹について，夫々蘇生12時間後にエーテル麻酔下で開腹し，下大静脈より全血を採取し，血清GOT値を測定した．尚対照として健康なハムスター5匹を用いた．表11に示す如く循環停止時間の延長に伴ない，60分では平均対照値の4倍，80分では約5倍の高い値を示した．これを図示すれば図4の如くである．即ち循環停止時間と血清GOT値は略々平行する．

**6）脳，胸腔，腰髄，直腸温の変化**

ハムスターを第2次冷却当初より加温蘇生迄，脳，胸腔，腰髄，直腸の各部の温度を測定した（図5）．各部の温度は冷却により互いに近接して下降する．加温により胸腔内温度，次いで脳温度が急激に上昇する．直腸温と腰髄温は互に接近しながらこれに遅れて上昇する．即ち身体の前面が先づ加温され，次いで後面がこれにつづく．一旦上昇した胸腔内温度が一時的に下降し，再び上昇して略々脳温度と等しくなる．これは加温によつて上昇した胸腔内温度が，心搏再開に

**表11　超低体温下心搏停止12時間後血清GOT値**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 対照 | 11 | 14 | 18.5 | 23.6 | 10.5 | 平均 | 15.5 |
| 60分 | 32.8 | 48.0 | 72.0 | 68.0 | 65.0 | 〃 | 57.2 |
| 70分 | 36.8 | 48.0 | 38.0 | 70.0 | 66.0 | 〃 | 51.8 |
| 80分 | 70.8 | 85.5 | 108.0 | 94.0 | 32.8 | 〃 | 78.1 |

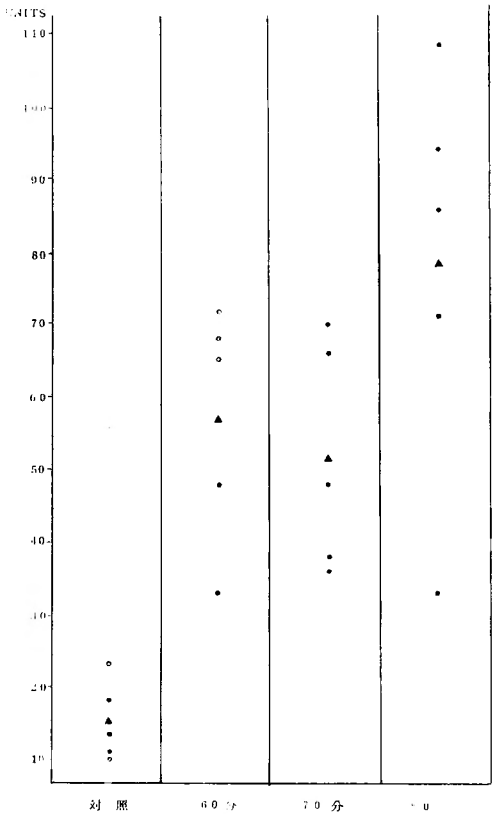



図4　超低体温下心搏停止12時間後血清GOT値

図　5　脳，胸腔，腰髄，直腸温の変化

より身体各部の冷却された血液が，心臓に還流され，その為に胸腔内の温度が一時的に下降するものと考えられる．

**7）組織学的所見**

i）心　　臓

死亡例では写真1にみられる如く，うつ血が強く87%に認められたが，生存例では68%であつた．心筋内出血は生存例の18%，死亡例の71%に認められた．特有な所見としては写真2に示す如く，心筋細胞の好酸性変性で，横紋はやや不明瞭となるが縦紋は保たれ，エオジンで濃染される．この所見は生存例の21%，死亡例の47%に認められた．写真3の如き間質結合織の増生は，生存例に於いて49%に認められたが，死亡例では61%であつた．細胞浸潤（写真4）は生存例の26%，死亡例の19%にみられた．

要するに心筋に於いては好酸性変性と間質の結合織増生が特徴的所見であつた．

ii）大　　脳

大脳の組織学的変化としては部分的なグリヤ細胞の増生（生存例18%，死亡例44%，写真5），神経細胞の萎縮（生存例19%，死亡例53%，写真6），脳浮腫（生存例28%，死亡例64%，写真7），が各群共通にみられたがその程度はいづれも軽度であつた．細血管の充盈は無処置群に於いて比較的強く，前処置群に於いては軽度に認められ，特に Prednisolone 前処置群に於いては非常に軽度であつた．脳細胞の空胞変性を小数例（9%）に認めた．

iii）肝　　臓

肝臓に於ける主な所見は写真8（弱拡大），写真9（強拡大）にみられる如き脂肪変性及び散在する小壊死巣であつた．これは生存例の28%，死亡例の65%に認められた．この他写真10にみられる如き暗細胞（矢印）の出現が認められた．これは心筋に於ける好酸性変性と同様の変化である．主として血管周囲に多く認められたが一部には血管と無関係に出現したものもあつた．写真11に示す如く，主として血管周囲に細胞浸潤を認めたものがあつた．（生存例75%，死亡例43%）．この変化は Prednisolone 前処置群に多く69%にみられたが，Chlorpromazine 前処置群では35%であつた．

iv) 腎　　臓

死亡例に於いては腎臓に高度なうつ血を来したものが多く96%を示したが（写真12），生存例では29%であつた．生存例に就いてみると，うつ血の程度はChlorpromazine 前処置群に於いて最も著明であつた．糸球体充血（写真13）は生存例26%，死亡例の80%に認められた．これを群別にみると無処置群に最も多発したが（73%），前処置群には比較的少なく，特に Prednisolone 前処置群の長期生存例には認められなかつた．写真14にみられる如き尿細管細胞の核の濃縮は Chlorpromazine 前処置群に最も高度（93%）に認められた．其の他間質増生，尿細管腔の拡大，壊死を92例中9例（9%）に認めた．

v) 肺

肺の主な所見は出血及びうつ血で全例の79%に認められた（写真15）．この所見は早期死亡例又は不全恢復例に多く出現した．

Chlorpromazine 前処置群に於いては無気肺が16%に認められた．

vi) 其の他の臓器

胃，腸，膵臓において肉眼的に出血を認めた例では顕微鏡的にも，うつ血と出血を立証した．Adrenochrome 前処置群40例中2例，Prednisolone 前処置群40例中13例に胃潰瘍（写真16，矢印）を認めたが，無処置群40例，Chlorpromazine 前処置群30例中1例もこの所見がみられなかつた．胃潰瘍の発生したものはいづれも90分またはそれ以上の超低体温下循環停止に耐えて生存した例であつた．

脾臓に於ては特記すべき所見はなかつた．

小　　括

各臓器に多発したうつ血及び出血は末梢循環障害の結果と解される．心筋では好酸性変性と間質結合織の増生が特徴的であつた．これは低温及び酸素欠乏に基く障害と思われ，死亡例に多く認められた．肝では脂肪変性が死亡例に多く出現し，一部に暗細胞の出現を認めた．大脳に於けるグリヤ細胞の増生，神経細胞の萎縮，浮腫はいづれも軽度であつた．

Prednisolone 前処置群では一般に末梢環障害の程度は他群に比して軽度であつたが，90分またはそれ以上の循環停止に耐えて生存したものの中に高率に胃潰瘍発生がみられた．

## 考　　按

余は哺乳動物に属する冬眠動物，ゴールデン・ハムスターを用い非冬眠動物たる白鼠と同様の実験を行ない，如何なる点に於て異るかを知らんとした．Lyman and Chatfield[18]によれば，冬眠とは何んであるかを簡単に定義することは困難で，その機序に関しては不明な点が多いが，白鼠では無麻酔の場合，環境の温度低下に抗して心拍が停止する迄体温を保持しようとする反応を示し，直腸温15°C以下では殆んど生存不能であるのに反し，ハムスターでは環境の温度低下につれてバランスのとれた状態で体温ならびに新陳代謝が低下し，所謂冬眠状態となり，直腸温3°Cの低体温にもよく耐えて生存し，しかもこの様な状態から覚醒するには何等外部よりの加温を必要としない．然し低温が余りにも強かつたり，長引いたりすれば冬眠，非冬眠たるを問わず，動物は死亡するが，前者の死亡は遙かに低い温度で起る．

1954年 Nuzi and Lewis[20]は白鼠に nembutal の麻酔下で超低体温を来さしめ，この条件下に於ける安全な循環停止時間の限界は40～60分であると発表し，1963年 Yamaki et al[32]は Gaja and Andjus の closed vessel technique を追試し，白鼠は60分又はそれ以下の超低体温下循環停止によく耐えて生存し得ることを確認し，冷却ならびに加温中の hypoxia は，死亡率を左右する重要な要因であることを立証した．

白鼠とハムスターに於ける実験成績を比較するに，前者では直腸温平均10°Cで心搏停止，3.5°Cで心搏の再開を来たすのに反し[14][32]，後者では3°Cで停止を，2°Cで再開を認めている．冷却の場合は身体各部の温度は近接して下降するので，ハムスターでは白鼠よりも遙かに低い心臓温度で心搏停止を来すことが明らかである．加温による心搏再開は両者，略々同程度の直腸温で起るが，この温度は選択的前胸部加温を行なつているので，心搏再開時の心臓温を表わしているものとは考えられない．然し生存例に関しては白鼠では加温より心搏再開迄平均6.3分（4～8分）[14]，ハムスターでは，平均4.6分（1～15分）で大差がなかつた．従つて白鼠も，ハムスターも略々同程度の心臓温で心拍を再開するものと思われる．

安全な循環停止時間の限界に関しては，白鼠では Yamaki et al[32]によれば50～70分の循環停止で生存率は80%（生存期間7日以上を以つて長期生存とする），池田[14]は40分が安全な限界であると云う（生存期間14日以上を以つて長期生存とする）．然るにハムスターでは60分の停止で生存率100%（生存期間14日以上を以つて長期生存とする）であるが，70分となれば生存

率は50%と急激に低下した．従つてハムスターは白鼠よりも稍々超低体温下循環停止に対して抵抗が強いと云う事が云えると思う．

余は無処置のハムスター群と，前処置として，Prednisolone, Adrenochrome, Chlorpromazine を投与した各群について実験を行ない比較検討した．

先づ死因追求の目的で無処置のハムスターの中70分循環停止群の死亡例を剖検した所，主として胃，腸に種々の程度の出血斑を認め，80分停止群ではこの傾向が一層著明となり，出血巣も肺，膀胱，胸腺に迄及んだ．然し80分停止群でも2週間以上生存した例には，この様な所見を認めることが出来なかつた．

以上の事から考えると，死因は単一なものではなかろうが，臓器出血が一つの大きな要因と思われたので余は先づ合成副腎皮質ホルモンである Prednisolone 前処置の後，実験を行なつた．これは下記の理論的根拠に基づいたものである．

生体に Stress が加わつた場合，線維素融解現象が起る．即ち血漿及び組織中の Profibrinolysin が Fibrinolysokinase によつて Fibrinolysin に活性化され，血液の Fibrinogen 及び Fibrin を融解し出血を来たす．Prednisolone は，Profibrinolysin-Fibrinolysin 系を抑制し，更に Fibrinolysin そのものに直接作用して，これを不活性化する．従つて本剤は各臓器の Stress に原因する毛細管性出血を防止する[30]．

本実験に於て Prednisolone 前処置により超低体温下，安全な循環停止時間は無処置群に比較して著しく延長され，臓器出血も可成り減少し，所期の目的を達した．但し長期生存例では高率に（25例中13例）胃潰瘍が発生した．四肢麻痺に関しても Prednisolone 使用により減少せしめることが出来た．

Adrenochrome は血液成分に作用せず，毛細血管壁の強化と透過性の減少により，出血を阻止する作用がある[7)16)29)]．本剤の前処置によつて実験結果は改善されず，かえつて臓器出血も多発し，生存率は低下した．低温下では Adrenochrome の毛細管に対する効果が発現されないものと思われる．

交感神経遮断作用，体温調節抑制作用，代謝抑制作用等を有する Chlorpromazine を前処置として用いれば，Stress に対する反応が緩慢となり好結果が得られるのではないかと期待したが，蘇生に際しては自発呼吸の発現が遅延し，尿細管上皮細胞の核濃縮が多発した．松本[31]によれば Chlorpromazine 投与は尿細管上皮細胞の変性を来すと云う．

種々な重要臓器の組織学的検索によれば，無処置群，ならびに前処置群共，一般的に見て変化は軽度であつた．

蘇生後12時間の血清 GOT 値は循環停止時間の延長と共に上昇した．これは細胞の障害度に比例するためと考えられる．

Lovelock[17]及び Smith[23)24)]はゴールデン・ハムスターを propylen glycol 液中に浸し，直腸温－5～－6℃迄冷却した後加温蘇生せしめ，詳細な観察結果を報告している．即ち50分又はそれ以下の凍結では全例長期生存するが，それ以上では生存率は極めて低くなる．死因は主として胃腸ならびに肺出血であると云う．

余は－1℃に於いて60分の循環停止を行ない，蘇生後全例長期生存せしめ，70分では生存率は50%に低下した．Prednisolone の前処置を行なうことにより80分の心搏停止後80%が長期生存した．従つて超低体温を来さしめる場合，極度に体温を低下せしめても，必ずしも好結果を得るとは限らず，一定の限界があるのではないかと思われる．

## 総　　括

1）冬眠動物たるゴールデン・ハムスターは60分の超低体温下循環停止に良く耐え，全例長期生存した．70分の停止では生存率は50%に激減した．

2）肺及び消化管の出血は死亡率を左右する大きな因子と思われる．

3）一過性に出現する四肢麻痺は末梢性と考えられ，重大な合併症ではない．

4）Prednisolene 前処置は安全な超低体温下循環停止時間を大巾に延長し，合併症たる諸臓器の出血及び蘇生後の一過性の四肢麻痺を可成りの程度に防止する．但し長期生存例では胃潰瘍が多発した．

5）Adrenochrome ならびに Chlorpromazine 前処置はいづれも無効且つ有害であつた．

6）蘇生後12時間の血清 GOT 値は略々循環停止時間と平行して上昇した．これは停止時間が長引く程，組織の障害が重篤となることを意味する．

7）組織学的所見では心筋間質結合織の増生，心筋細胞の好酸性変性，大脳のグリヤ細胞の増生，大脳神経細胞の萎縮，脳浮腫，肝臓の脂肪変性及び散在性小壊死巣，血管周囲の細胞浸潤，腎臓のうつ血が認められた．

## 結　　語

超低体温下に於て，一時的循環停止から加温蘇生せしめた場合，冬眠動物と非冬眠動物の間には本質的差異は認められない．

稿を終るに臨み，終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた八牧教授，並びに組織学的所見に就いて日夜御指導戴いた高橋学博士を始め，一病理，二病理の諸先生方に深甚なる感謝の意を表する．

本論文の要旨は昭和37年第62回日本外科学会総会及び第15回日本胸部外科学会総会に於いて発表した．

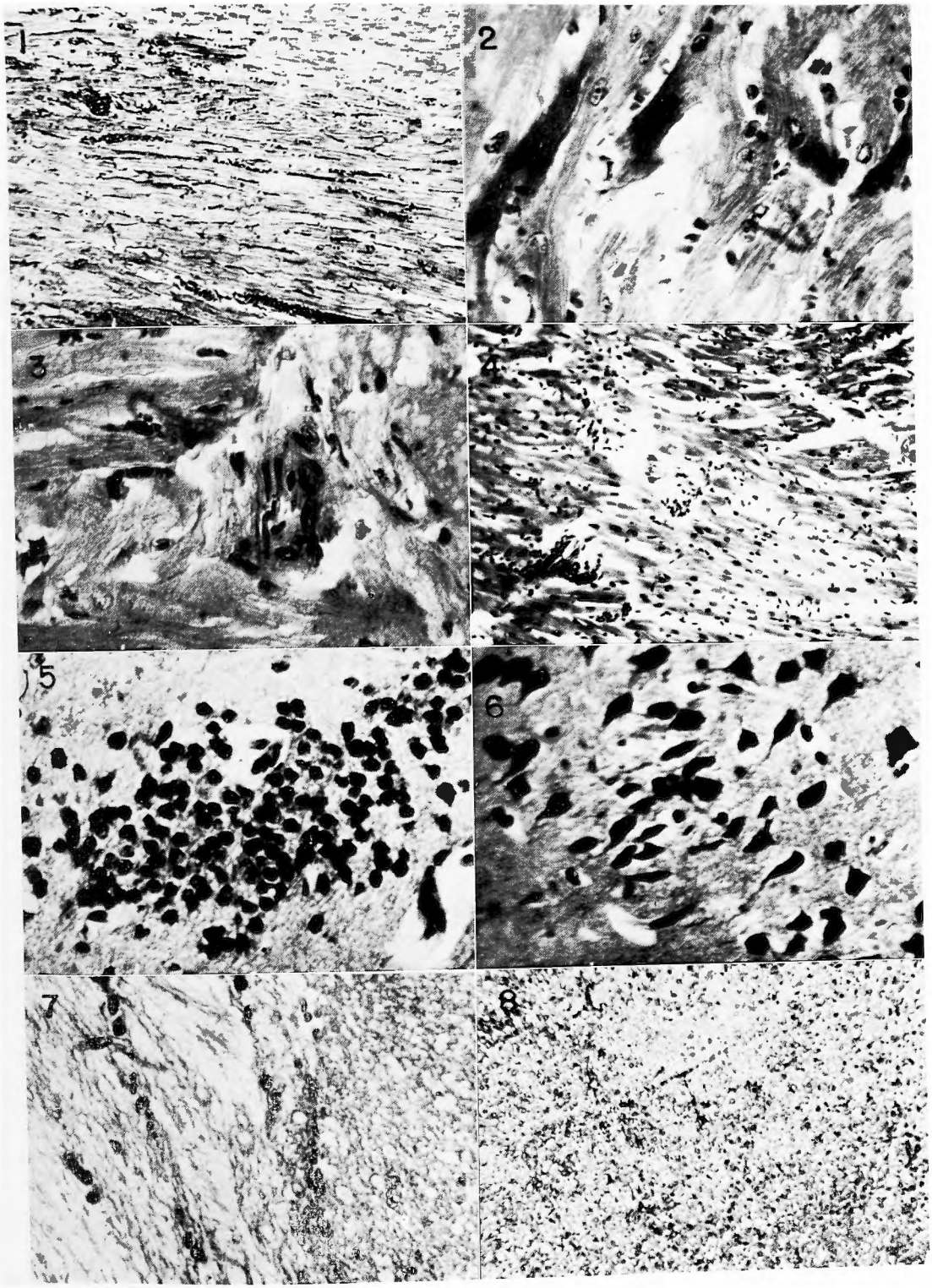
## 参 考 文 献

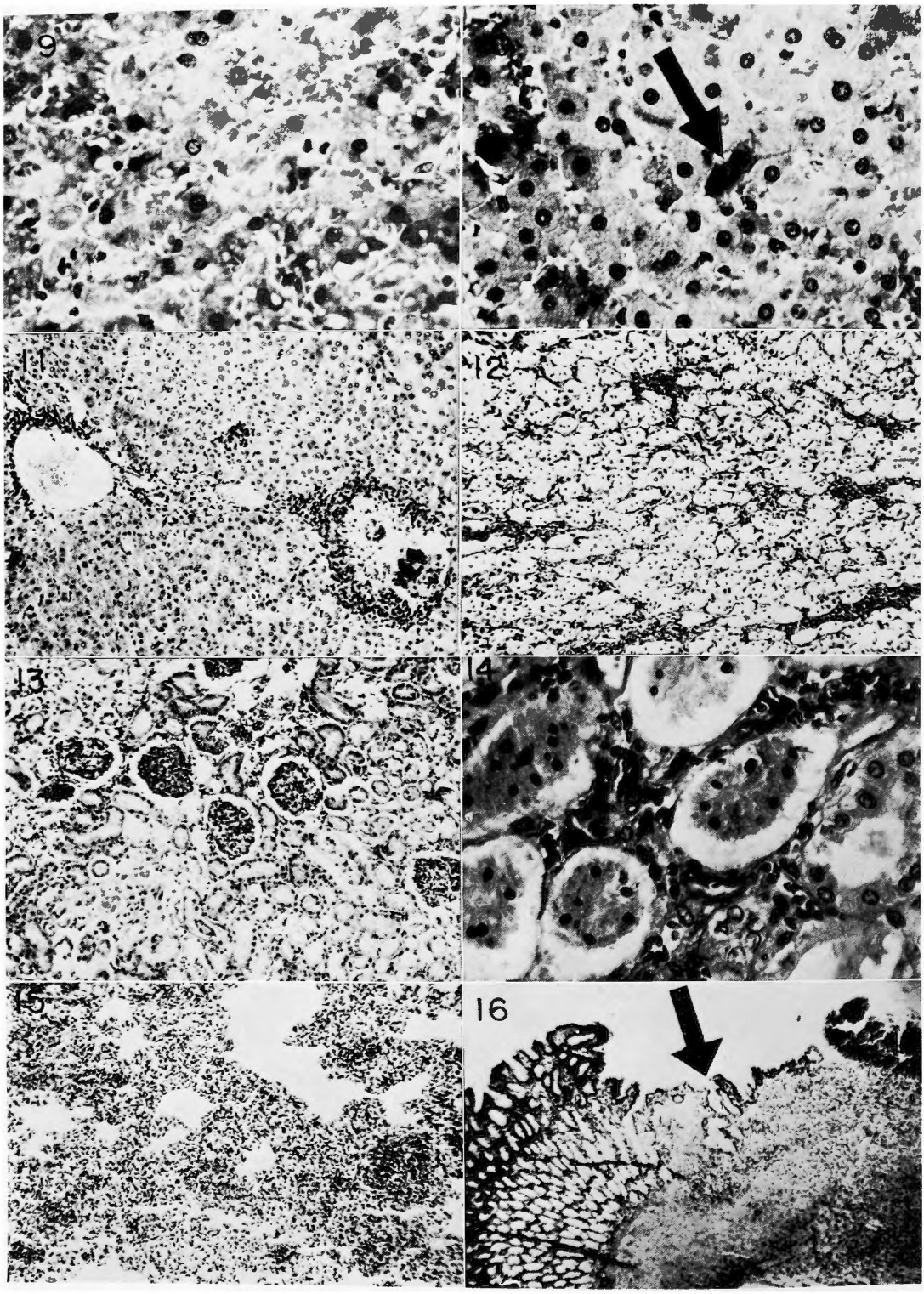
1) Andjus, R. K. and Smith, A. U.: Reanimation of adult rats from body temperatures between 0 and +2°C. J. Physiol., **128**: 416, 1955.
2) Andjus, R. K. and Lovelock, J. E.: Reanimation of rats from body temperatures between 0 and 1°C by microwave diathermy. J. Physiol., **126**: 541, 1955.
3) Andjus, R. K.: Suspended animation in cooled, supercooled and frozen rats. J. Physiol., **128**: 517, 1955.
4) Adolph, E. F.: Lethal limits of cold immersion in adult rats. Am. J. Physiol., **155**: 378, 1948.
5) Adolph, E. F. and Lawrow, J. W.: Acclimatization to cold air; Hypothermia and heat production in the Golden Hamster. Am. J. Physiol., **166**: 62, 1951.
6) Adolph, E. F.: Some differences in responses to low temperatures between warm-blooded and cold-blood vertebrates. Am. J. Physiol., **166**: 92, 1951.
7) 浅野牧茂：毛細血管抵抗の研究 2. 日新医学，**45**：259, 1958.
8) Bigelow, W. G., Lindsay, W. K., Harrison, R. C., Gordon, R. A., and Greenwood, W. F.: Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. Am. J. Physiol., **160**: 125, 1950.
9) Brown, I. W., Smith, W. W., Young, W. G., and Sealy, W. C.: Experimental and clinical studies of controlled hypothermia rapidly produced and corrected by a blood heat exchanger during extracorporeal circulation. J. Thorac. Surg., **36**: 497, 1958.
10) Brown, I. W., Smith, W. W., and Emmons, W. O.: An efficient blood heat exchanger for use with extracorporeal circulation. Surg., **44**: 372, 1958.
11) 土橋惟孝：低体温法と心臓血流遮断の実験的研究．日胸外会誌，**7**：809, 1959.
12) Fairfield, J.: Effects of cold on infant rats: body temperatures, oxygen consumption, electrocardiograms. Am. J. Physiol., **155**: 355, 1948.
13) Fawcett, D. W. and Lyman, C. P.: The effect of low environmental temperature on the composition of depot fat in relation to hibernation. J. Physiol., **126**: 235, 1954.
14) 池田昌三：超低体温法による寒冷心停止に関する実験的研究．山口医学，**13**：56, 1964.
15) 木本誠二，杉江三郎，浅野献一：直視下心臓内手術．臨床外科，**10**：293, 1955.
16) 栗田彰三，飯岡　薫，鈴木秀夫，土本明徳，中安国裕，加藤善代司：Adona Adoreonchrome 誘導体（AC-17）Rutin の血管壁透過性及び強化性に及ぼす影響について．外科の領域，**5**：45, 1957.
17) Lovelock, J. E. and Smith, A. U.: Studies on golden hamsters during cooling to and rewarming from body temperatures below 0°C III. Biophysical aspects and general discussion. Proc. Roy. Soc. London, **145**: 427, 1956.
18) Lyman, C. P. and Chatfield, P. O.: Physiology of hibernation in mammals. The Physiology of induced hypothermia (Proceedings of a symposium 28-29 October 1955) National Academy of Sciences-National Research Council, Washington, D. C., 1956, p. 80-124.
19) 松本　修：クロルプロマジンの長期投与時における諸臓器の中毒性変化について．横浜医学，**12**：731, 1961.
20) Niagi, S. A. and Lewis, F. J.: Tolerance of adult rats to profound hypothermia and simultaneous cardiac standstill. Surg. **36**: 25, 1954.
21) 中山耕作：心血流遮断可能時間延長に関する研究，特に頭部冷却に就いて．日外会誌，**57**：1287, 1956.
22) 大塚榮文：消化器疾患時における血清トランスアミナーゼに関する研究．日外会誌，**63**：272, 1962.
23) Smith, A. U.: Studies on golden hamsters during cooling to and rewarming from body temperatures below 0°C I. Observations during chilling, freezing and supercooling. Proc. Roy. Soc. London, **145**: 391, 1956.
24) Smith, A. U.: Studies on golden hamsters during cooling to and rewarming from body temperatures below 0°C II. Observation during and after resuscitation. Proc. Roy. Soc. London, **145**: 407, 1956.
25) Spencer, F. C. and Bahnson, H. T.: The present role of hypothermia in cardiac surgery.

Circulation, **26** : 292, 1962.
26) 榊原 仟，織畑秀夫，中山耕作，市井厚吉，斉藤英夫：冬眠麻酔下の心房中隔欠損直視手術．臨床外科，**10**：305，1955.
27) 榊原 仟，織畑秀夫，長谷健一，岩淵汲，高橋敬亮，山口 繁，黒田 晃，田中 孝：低体温下人工心肺による任意心搏停止法．日胸外会誌，**7**：395，1959.
28) 佐々木和昭：直視下心内手術に於ける人為的心室細動及び心搏停止の応用に関する実験的研究．日外宝，**26**：835，1957.
29) 白石忠雄，紫田祐次，常松 潔，佐野博昭：デポ型アドナ（AC-17）の毛細血管抵抗増強作用．新薬と臨床，**11**：465，1962.
30) Ungar, G.: Biochemical Mechanism of the Allergic Reaction. Intern. Arch. Allergy, **4**: 258, 1953.
31) 渡辺 晃：開心術と低体温（超低体温を含む）の諸問題について．日胸外会誌，**7**：390，1959.
32) Yamaki, R., Lesage, M. A., Lee, J. M., and Sealy, W. C.: Deep hypothermia in the rat: studies on survival and tolerance to circulatory arrest. Arch. Jap. Chir., **32**: 278, 1963.
33) 爾政洋太郎，福慶逸郎，渡辺達吉，木村桂一，木俣和三郎，榊原欣作，加藤茂雄，鬼頭司郎，竹内新治，福嶋久夫，鈴木康彦，浜野晋一，北川昭二，下村 力，近藤慶一郎，神保 廉，佐竹 弘，阿部稔雄，西崎 保，殿村隆平，沢有好，堀米利忠，佐藤 清，林 釗，近田昭彦，土岡弘通：開心術の研究．日胸外会誌，**7**：386，1959.

## 附図写真説明

1 心筋うつ血（100×）＝245，Adrenochrome 前処置，循環停止60分，早期死亡．
2 心筋の好酸性変性（400×）：＝129，Prednisolone 前処置，循環停止80分，不全恢復．
3 心筋の間質結合織増生（400×）：＝5，無処置，循環停止90分，心博不再開．
4 心筋の細胞浸潤（100×）＝424，Chlorpromazine 前処置，循環停止80分，長期生存．
5 大脳のグリヤ細胞増生（400×）：＝423，Chlorpromazine 前処置，循環停止80分，長期生存．
6 大脳神経細胞萎縮（400×）＝135，Prednisolone 前処置，循環停止100分，長期生存．
7 脳浮腫（脳実質の海綿様変化，400×）：＝111，Prednisolone 前処置，循環停止90分，長期生存．
8 肝細胞の脂肪変性（100×）：＝129，Prednisolone 前処置，循環停止80分，不全恢復．
9 肝細胞の脂肪変性ならびに散在性小壊死巣（400×）＝24，無処置，循環停止70分，早期死亡．
10 肝の暗細胞（矢印，好酸性染色，核濃縮，400×）：＝211，Adrenochrome 前処置，循環停止90分，晩期死亡．
11 肝臓の細胞浸潤（主として血管の周囲，100×）：＝131，Prednisolone 前処置，循環停止100分，長期生存．
12 腎臓のうつ血（一部尿細管変性，100×）：＝26，無処置，循環停止70分，早期死亡．
13 腎糸球体の充血（100×）：＝155，Prednisolone 前処置，循環停止110分，早期死亡．
14 尿細管細胞の核濃縮（400×）：写真12の強拡大．
15 肺うつ血（100×）：＝26，無処置，循環停止70分，早期死亡．
16 胃潰瘍（矢印，40×）：＝130，Prednisolone 前処置，循環停止100分，長期生存．


1
2
3
4
5
6
7
8


9
11
12
13
14
15
16