

実験的末梢動脈栓塞症の研究*

神戸医大藤田外科 (指導: 藤田登 教授)

川北博明 藤原 順 国賀宏哉 西庵弘彦 横山 隆
 芦名 茂 横井時敏 関谷幸永 武 昭 西村和夫
 堀尾資郎 増田克久 藤田昌司

(原稿受付 昭和32年5月21日)

EXPERIMENTAL STUDY OF THE PERIPHERAL ARTERIAL EMBOLISM IN DOGS.

by

HIROAKI KAWAKITA	YUKINAGA SEKIYA
OSAMU FUJIWARA	AKIRA TAKE
HIROYA KOKUGA	KAZUO NISHIMURA
HIROHIKO NISHIAN	KATSUHISA MASUDA
TAKASHI YOKOYAMA	SHIRO HORIO
SHIGERU ASHINA	SHOJI FUJITA
TOKITOSHI YOKOI	

The 1st Surgical Division, Kobe Medical College
 (Director; Dr. Prof. Noboru FUJITA)

(1) Produced the experimental embolism in the several arteries using special rubber solution as the emboli. Mixed the rubber solution into the several mediums (ether, benzin, benzol, etc.) and add the lead monoxide for rentgenological evaluation.

(2) Injected above rubber solution into several arteries resulted occlusion of these arteries.

(3) Brain, coronary artery, pancreas, kidney, liver, portal vein, stomach, bowel and femoral artery were studied resulting encephalomalacia, blindness, coronary occlusion, pancreatic necrosis, hydronephrosis, infarction of kidney, ascitis, hepatic jaundice, portal hypertension, gastric ulcer, perforation of stomach and bowel.

(4) Our studies directed to not only embolized several arteries systemically but observed these organs in clinical, pathological, histochemical and electrophysiological standpoints.

緒 言

臨床上末梢動脈血栓症が占める位置は頗る重大であるにもかゝらず、系統的な実験は殆んどない。これは第1に動脈を自由に栓塞する方法、或は物質が得ら

れなかつたためと、第2に動脈外膜を傷害せずに任意の場所の動脈に血栓を起すことが困難であつたためであろう。吾々は犬の下肢動脈痛覚伝導路の研究に関連して、この目的に適い、レントゲン線に不透明な栓塞液を作製することに成功し、全身の末梢動脈を系統的に栓塞し、各種臓器の態度を観察したので、まず其の概略を報告する。

* 本論文の要旨は第57回日本外科学会に於て報告した。

外膜を損傷せずに動脈を栓塞した最近の報告は Dencker (1953) のものである。Denckerは細分した海綿と膠と醋酸鉛と生理的食塩水との混合物を家兎の左心室に注入して、大脳に血栓症を起させているが、殆んど例が1乃至3分で死亡している。吾々の栓塞液は生ゴムを種々の溶媒（ベンゾール、石油ベンゼン、テール、四塩化炭素）に溶かし、レントゲン線に不透明にするために無機鉛を混合したものである。この液の生ゴムの濃度、使用量を調整して動脈注射又は血管カテーテル法で与えると、各種臓器のすべて、或は一部、又は動脈の根幹、或は細動脈の近辺を栓塞して、各臓器の血流遮断による症状を発現させることが出来る。

実験方法

1) 栓塞液の作成

精製、細分した生ゴムと、溶媒（精製麻醉用エーテル 99%ベンゾール、石油ベンゼン）を1:10の割合に混合し、20°C~30°Cの熱処理を加えながら、生ゴムが溶媒に完全に溶けるまで攪拌する。攪拌直後の液は少し混濁しているが、10時間~20時間静止、放置すると沈澱を生じ、清澄となる。この上澄を使用する。

完全に溶けるまでの時間は溶媒により異なるが、ベンゾールが最も早く、石油ベンゼンがこれに次ぎ、エーテルが最もおそく、2日を要することがある。レントゲン撮影、又は透視の必要のある時には、この溶液10に酸化鉛の粉末1の割合に加え、充分に攪拌、混合する。

2) 栓塞方法

例えば、股動脈、膝動脈、上膊動脈のような体表から刺入できる場合、又は臍動脈、肝動脈、胃動脈、腎動脈のような、比較的細小で、露出し易い動脈を栓塞させる時には、1/1~1/4の注射針で、この溶液の少量を注入する。

栓塞を動脈の中枢部に止めたい時には、穿刺部より末梢に指圧を加えながら注入し、針を抜いた直後、刺針部にも指圧を加え、約、10分後に指を離し放置すれば、任意の箇所には栓塞を作成することが出来る。

又毛細管に至るまで栓塞しようと思う時は注入後、刺針部に圧力を加え、止血していた指を離したり抑えたりして、動脈内に血液を送り込めばよい。

門脈を栓塞する時、或は心冠状動脈を栓塞する場合には、血管カテーテルを用いて、レ線透視の下に、動脈を栓塞する。

栓塞液の量は目的により異なり、門脈系などでは、2~3 ml の大量を要することもあるが、多くの場合には、0.3~0.1cc で目的を達する。胃の一部、腸間膜動脈、腎動脈、臍動脈を栓塞する時には、更に少量で充分目的を達する。少量の液を注入するには注射針の内部にのみ栓塞液をつめ、注射筒を生理的食塩水で満し注射針内の栓塞液を動脈内に押し流す。又血管カテーテルを用いる時には、カテーテルの管全部を生理的食塩水で満し、その先端に栓塞液をつめ、他端に生理的食塩水を吸い込んでおいた注射筒を接続して、栓塞液を動脈内に注入する。

実験成績

次に各臓器の動脈を栓塞した実験例に就て述べる。尚実験にはすべて2%塩酸モルヒネ溶液2.0~3.0cc皮下注射により麻酔した雑種成犬を用いた。

A) 内頸動脈

犬の内頸動脈に栓塞液を0.5cc注入すると、直ちに頭部を注射反対側に曲げ、異常なうめき声をあげ、四肢に痙攣を生じ、数時間経つても頭部の対側傾斜と四肢の運動麻痺は残る。2頭とも2日以内に死亡したが剖検によると、注射側の脳に3~4箇所急性脳軟化症の発生が認められ、小脳では注射反対側に2~3箇所の軟化の像が証明された。これは脳底動脈輪の自然血流の方向を示唆するものであろう。又0.1cc以下の少量の栓塞液を注入しながら、体位を変化させると、大脳の種々の部位に動脈栓塞を起すことも出来る。

図1に掲げた1例は、大脳の前頭葉に栓塞を起すと同時に、右眼を失明させた例である。犬の右眼の虹彩毛様体は壊死を起し、水晶体は混濁し、網膜全体に浮腫を起していた。このような少量の液を用いた場合、犬は少なくとも14日以上生存するが、実験の都合上、それ以上の観察例はない。

B) 外頸動脈

犬の総頸動脈内に栓塞液を注入すると、その殆んど凡ては外頸動脈に流入する。

外頸動脈に0.1cc以下の少量の栓塞液を与えた場合には外見上何らの変化も見られないが、0.5cc以上を注射すると種々の変化が観察される。図2の例は頸骨動脈を栓塞した例である。栓塞側の歯牙は他側に比し乾燥し、黒色を帯び、歯髄は充血混濁し、口腔粘膜の各所に潰瘍が認められ、その状態は、一見、口腔底蜂窩織炎に酷似する。

C) 左心室

左心室を胸壁上から穿刺し、栓塞液を1.0cc注入すると、先づ最初に左内頸動脈、心冠動脈、左右腎臓が栓塞され、次に各臓器に栓塞液が送られてくる。図3, 4はその状態を示したレ線像である。

D) 心冠状動脈

犬の左総頸動脈を切開し、吾々の考案したカテーテル(図5)を大動脈口まで挿入すると、比較的容易に心冠動脈に栓塞液を注入することが出来る。このカテーテルは2本の硬ビニール管からなり、1本は栓塞液の注入に使い、もう1本の先端には、血流の一時的閉塞を行うためのゴム製のバルーンがつけてある。レ線透視の下に、カテーテルを大動脈口まで挿入し、水銀を注入してバルーンを膨満させ大動脈血流を一時遮断し、心室拡張期に栓塞液を注入する。栓塞液が心冠状動脈に流れ入るのをレ線で確認したら素早くカテーテルを抜去し、ゲルホルムをあて、止血を図る。図6, 7は栓塞液0.05 ccを心冠動脈に流入した例である。この例では20分後死亡した。最近では2時間半まで生存させた例があるが、慢性心筋梗塞症を発生させるためには尚研究の余地がある。何れにしても、心冠梗塞の発生後死亡するに到るまでに興味ある心電図の所見が得られるが、これについては項を改めて報告する。

E) 胃

胃の4つの動脈(左右胃動脈、左右胃網動脈)及び胃短動脈を結紮切断しても胃の粘膜に充血、腫脹を見る以外さしたる変化はみられない。このことは周知の事実である。但、4つの動脈の夫々の根幹部に約0.5 ccの栓塞液を注入すると、各々の動脈の支配に従い、胃壁に広範な炎症、壊死、時に穿孔が現れる。胃壁の長軸に直角に進入する細動脈に0.05 cc以下の少量の栓塞液を注入すると、胃の任意の場所に24時間～48時間後に胃潰瘍を発生させることが出来る。(図8, 9)。この場合、胃潰瘍を作成するに充分な栓塞動脈数は最低3本である。(胃壁に於て胃の長軸に直角に進入する細動脈)従来、血栓性胃潰瘍の作成にはセキショウシが用いられてきたが、セキショウシを使用した場合に比べ、遙に少量、且短時間で胃潰瘍を作成することが出来る。

F) 腸間膜動脈

小腸の腸間膜動脈に0.5 cc以上を注射すると、数十日に及ぶ小腸の広範な壊死を起して24時間以内に死亡する。0.1cc以下の少量を注射した場合は10cm以下の範囲に壊死をきたし、犬は嘔吐等の腸閉塞症状を呈しやがて腸穿孔を起して死亡する。(図10, 11)これに

反し、30cmの範囲にわたつて腸間膜動脈及び腸間膜静脈のすべてを結紮しても、小腸の壊死及び腸閉塞は大多数に起らない。このような場合、小腸の両端を結紮して始めて小腸の壊死及び腸閉塞が起るところからみて、血液の動的分布と血管の形態学的配置との間に差異のあることが示唆される。腸間膜動脈を栓塞して3時間後の腸壁の組織像を、図12に示したが、粘膜内の細動脈に到るまで栓塞されている状態がよく判る。

又犬の腹部を酸素加リンゲル槽内に漬け、リンゲル槽内で開腹し、小腸をリンゲルに漬けたまゝ腸間膜動脈を栓塞し、その腸運動をキモグラムに描写してみると、縦走筋の運動も横輪筋の運動も栓塞直後たかまるが、15分ほどで縦走筋の運動は静止し、少し遅れて横輪筋の運動も止る。この時期にAcetylcholineを腸壁に滴下すると再び運動を始めるのが観察されるが、30分後には全く反応しなくなる。栓塞腸管の栓塞部の腸間膜神経の中核部を結紮し、末梢部の神経を出来るだけ細分、分離し、その神経線維から上向性活動電位を誘導観察してみると、栓塞直後は多数の上向性スパイクを証明するが栓塞15分後突然スパイクが減少し、やがて消失する。この段階的なスパイクの消失は頗る印象的である。此等の実験から、腸間膜動脈を栓塞した場合栓塞された腸管の機能は15分～16分後消失し、30分後までは外来刺激に反応するが、爾後、次第に壊死に陥るものと推定される。

G) 脾動脈

図13は脾十二指腸動脈のレ線像である。肝動脈より分岐した肝十二指腸動脈の本幹は脾臓内に包埋されて走り、両側に樹枝状に分岐する細動脈を以て、一方は脾臓に、一方は十二指腸に分岐している。又、肛門側1/4の脾臓は上腸間膜動脈の一部で支配されている。従つて、肛門部1/4の脾臓以外の脾臓、特に脾頭部(脾管開口部)の脾動脈を栓塞しようとすれば必然的に十二指腸を栓塞することになる。

吾々は十二指腸に壊死を起させずに脾動脈と十二指腸動脈を分離することに成功したので、その状態で脾動脈に0.3～0.5 ccの栓塞液を注入した。注入後2～3日の腹腔内臓器及び脾臓をみると、大網及び腸間膜に著明な脂肪壊死をきたし、脾臓頭部は殆ど消失し、僅に脾臓尾部が痕跡を止めるのみで、炎症は十二指腸にも波及し、十二指腸の脾臓側は発赤し浮腫状に変化していることが判つた。他の実質性臓器(肝臓、脾臓、腎臓)の動脈栓塞にあつては、壊死は起つても2～3日の短期間に消失するようなことはないから、この現象

は、恐らく脾臓自体の自家融解現象に因るものであつて、この状態は、そのまま、急性脾臓壊死の臨床像を再現したものと考えられる。

次に十二指腸動脈の血行を完全に遮断した犬の脾動脈に0.1cc以下の栓塞液を注入した脾臓を、注入後24時間～36時間で、摘出し、脾管を栓塞した脾臓と比較してみた。

脾動脈を栓塞した例では、図14のように、脾小葉の中心部から細胞壊死が始つて行くのが観察され、脾管内に注入した例では脾臓のあちこちに島嶼状に壊死の始つて行くことが観察される。この状態は組織化学的に検索してみれば一層明瞭である。図15はリボ核酸染色を施した例である。動脈栓塞の場合は中心部から、脾管栓塞の場合は島嶼状に、壊死が始つて行く過程が極めて明瞭に認められる。この実験は脾臓壊死の発生に際し、脾管説と血管説の両方共成立することを暗示するものであり、同時に、脾管説、血管説両説の成立過程の異同を実験的に示したものである。Smyth (1940) 及び石川 (1944) が何れも水銀によつて脾十二指腸動脈を栓塞し、血管栓塞のみで壊死は起らないと述べている点は吾々の成績と異なる。しかし、両者の実験は脾動脈と十二指腸動脈とを完全に分離していないこと、水銀によつては毛細動脈の栓塞が充分でないことから、このような結論に達したものであろう。

吾々は、臨床或は手術時の所見から、明かに血管素因に因つて発生したと思われる脾臓壊死、脾臓炎及び、脾管栓塞により発生したと思われる脾臓障害例を撰択し、これと栓塞実験例とを組織的及び組織化学的に比較検討しているので項を改めて報告する。

H) 門脈

門脈に0.5～0.1ccの栓塞液を与えた場合には、肝小葉の動脈に僅に栓塞液の附着をみる程度で、他の臓器には殆ど変化が認められない。1.0 cc以上の大量の濃厚な液を注入すると、門脈には血栓が形成され、次第に狭窄が起り、門脈圧は昂進し、やがて腹水が貯溜する。軽度の黄疸を呈するが、肝臓脾臓にはそれ程著しい変化は認められない。これに反し、

I) 肝動脈

肝動脈を栓塞した場合には、0.1ccの少量でも、腹水の量は少いが、著明な黄疸を呈し、肝臓、脾臓は変色硬結し、恰も肝臓中毒症の様相の下に多くは24時間以内に死亡するのが観察される。(図16)

J) 腎臓

偏側の腎動脈に0.5cc以上の大量の栓塞液を注射す

ると腎全体の壊死、やがて腎化膿症を招来するが、犬は仲々死亡せず5～6日生存する。0.1cc以下の少量を与えると、腎の1/3以下に腎硬塞を起し(図17、図18)連続的に採尿してみると、5日目から蛋白陽性、赤血球が出現し始め、やがて円柱も陽性となり、血圧の上昇も認められる。動物は14日以上生存するが、それ以上の観察は実験の都合上行つていない。

腎硬塞時の組織像をみると図19、図20のように腎糸球体にまで栓塞液が流入している。

K) 腎結石及び輸尿管結石

吾々は栓塞液によつて腎結石、尿管結石を作ることにも成功したので、その方法を述べる。

腎盂、或は輸尿管内に0.1cc以下を外側にこぼさぬ様に注入する。この時、注入部の両端には、動脈鉗子をかけ、注入5分後動脈鉗子をはづし、そのまま後腹膜腔内に収める。注入後5～7日すれば、注入部位で、見事な腎石及び輸尿管結石の生成がみられ、腎盂の拡大も観察される。(図21、図22)

L) 股動脈栓塞

次に股動脈について行つた対照実験を述べる。

1) 膝関節の上方で下肢を緊縛して、股動脈に生ゴムとベンゾール、或はエーテルの混合物を0.5 cc動脈注射すると、犬は叫声を發し、注射側の下肢は冷却し趾先に至るまで図23のように、強直させ跛行する。この時モルヨドールを動脈注射したのが図24で血流の遮断の状態がうかがわれる。図25は対照血管像である。40分後モルヨドールを動脈注射して再検査しても、血流の遮断位置は変わらない。(図26) 7日後、下肢は骨を残して脱落する。その様子を示したのが図27、28である。

2) 股動脈にベンゾール、又は麻醉用エーテルのみを0.5cc動脈注射すると、犬は叫声をあげ、下肢は冷却し、趾先に到るまで強直が起り、跛行するが、生ゴムを混入した時と異り、6時間後には強直は去り、2日後跛行も消失する。勿論、壊死は起らない。

3) 股動脈を切除、又は一側の腸骨動脈を切除しておく、最初は跛行を示すが、2日頃には歩行異常は回復し、下肢の脱落もみられない。この場合、図29のように、2日後既に著明な副行血管の発生が観察される。

実験①が全く副行血管の発生を許さないのに比べ対照的である。

4) 生ゴム・ベンゾール、或は生ゴム・エーテル混合液に一酸化鉛の粉末を加え、その0.5ccを下肢を緊

縛せぬ股動脈に注入した場合が、図30の(1)で図24に比べ、遙に末梢で動脈が栓塞されていることが判る。

5) 栓塞された液は吸収或は流れ去ることなく、2週間後、下肢が脱落するまで残存する。組織標本をとつてみると、栓塞液を中心として、血栓の発生が観察される。(図31) 又栓塞液は10~7 μ 程度の小動脈まで達していることも判る。(図32)

栓塞液が動脈を栓塞した状態をレントゲンで観察すると、大体直径100乃至500ミクロンの動脈までしか観察されないが、組織学的に検索してみると、図32の如く、毛細管から細動脈(10 μ)及び直径1乃至2mm以上の動脈に到るまで、血栓形成及び内膜の破壊像が証明される。異物による動脈内膜の破壊に引続いて血栓形成が起つたためであるか、単なる栓塞液による閉塞であるかについては未だ検討していない。

結 論

吾々は生ゴムを麻酔用エーテル、ベンゾール、石油ベンゼン、四塩化炭素等の種々の溶媒に溶解したゴムの濃厚液をカテーテル、又は注射針によつて血管内に流入し、任意の末梢動脈を、外膜を損傷することなく、内部から栓塞することに成功した。この液に無機鉛を加えれば、レントゲンに依る観察も可能である。

吾々はこの閉塞液を用いて、大脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、胃、小腸等の諸臓器及び股動脈、門脈、輸尿管等を栓塞し、それが惹起する種々の様相を、臨床的、レントゲン学的、組織学的に検索し、興味ある知見を得た。此等の所見には、臨床症状を実験的に再現したと考えられるものが幾つかあり、それぞれの臓器の病態生理を研究するのに重要な手段の一つを提挙したものと考えている。

稿を終るに臨み、懇切な指導を与えられた恩師藤田登教授、及び適切な御教示を賜つた本学、第2生理、須田勇教授に衷心からの謝意を捧げる。

引 用 文 献

- 1) Dencker, S. J.; Studies in Artificial Peripheral Embolism in the Rabbit, Scandinav. J. Clin. a. Lab. Invest., **5**; 261~296, 1953.
- 2) Panum, P. I., Virchows Arch. f. Path. Anat. **25**; 308, 1862.
- 3) Smyth, Ann. Int. Med. **12**; 932, 1939.
- 4) Smyth, Archives of Pathology, **3**, 30, 1940.
- 5) 石川 H.: 急性脾臓壊死の成因としての血液循環障害について(実験的研究)(第一稿)人工的水銀栓塞により生ずる急性脾臓壊死, 岡山医学会雑誌, 653(56回6号) 854 1944
- 6) 高安, M: 冠閉塞の実験的研究(1)日本内科学会誌 **43**; 10, 807, 1955
- 7) 高安, M: 冠循環に関する実験的研究(2)日本循環器病学会誌 **19**; 3, 156, 1955

図1 内頸動脈栓塞例 (0.1 cc)



図2 外頸動脈注入例 (0.5 cc)



図3 左心室内注入 (1.0cc)

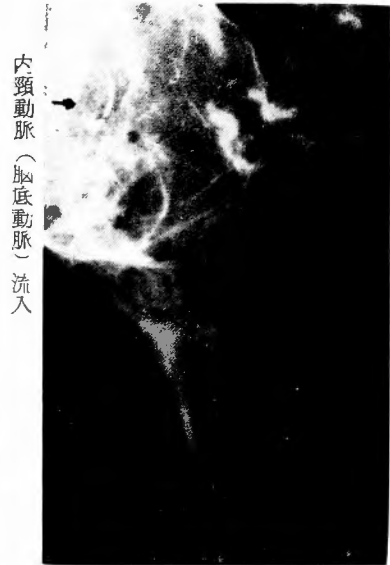


図4 左心室内注入 (1.0cc)



図5 心冠狀動脈閉塞用心カテーテル

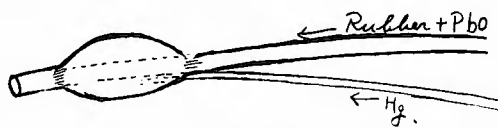


図6 心冠狀動脈注入直後(0.05cc)

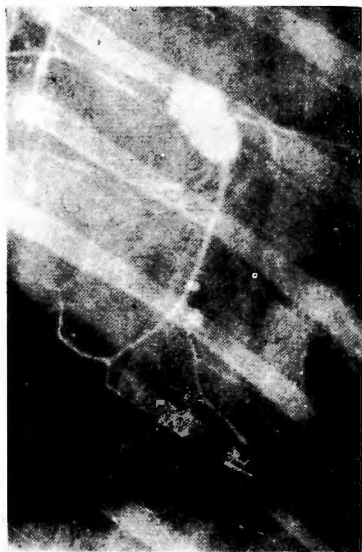


図7の(1) 心冠狀動脈注入(0.05cc)
20分死亡後摘出心臓(矢狀面)

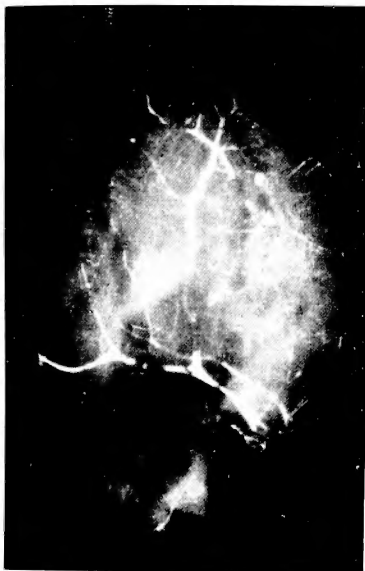


図7の(2) 心冠狀動脈注入(0.05cc)
20分死亡後摘出心臓(前額面)

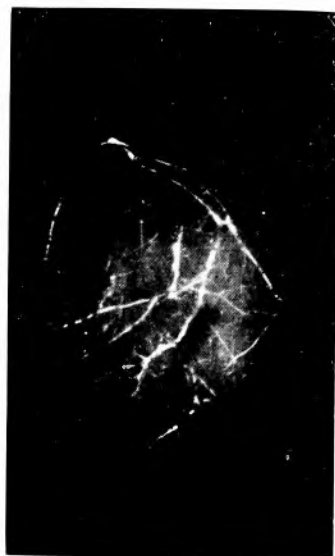


図8の(1) 胃潰瘍(穿孔)
(注入後24時間)



図8の(2) 胃潰瘍(穿孔)
(注入24時間後)



図9 胃潰瘍。レ線像（摘出標本）注入24時間後



図12 腸粘膜内動脈流入組織像

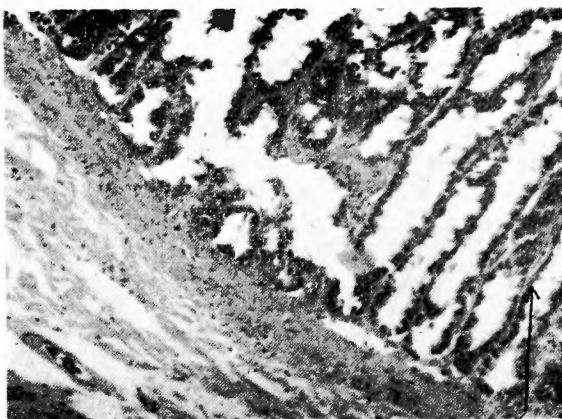


図10 注入3時間後腸摘出標本



図13 脾動脈レ線像（正常像）

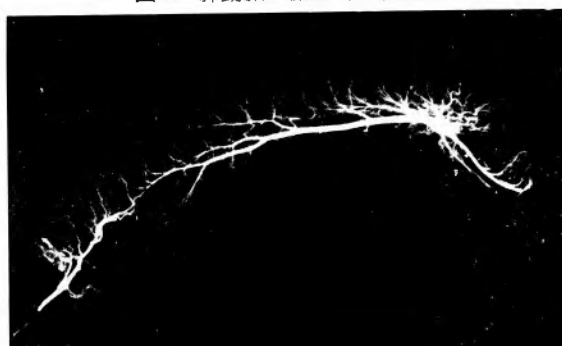


図11 腸レ線像，腸摘出標本（24時間後）

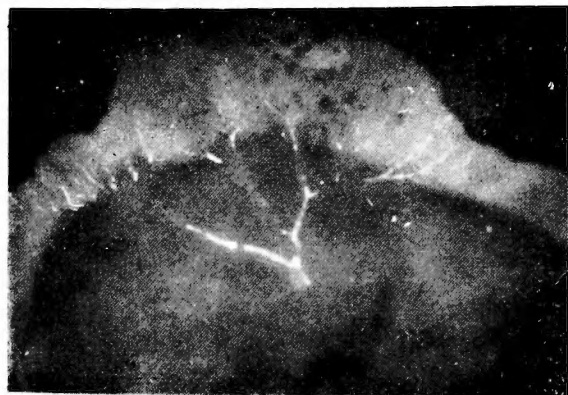
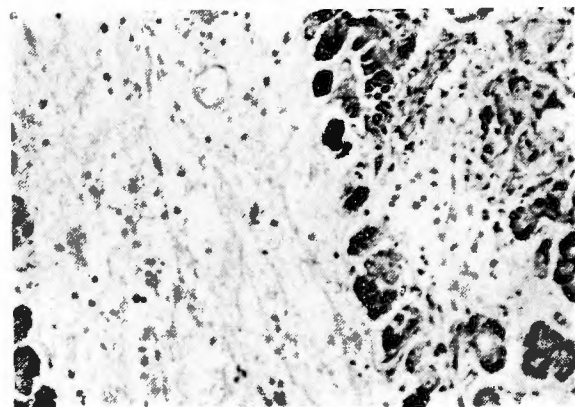


図14 脾動脈注入48時間後（リボ核酸染色）



15図 脾管注入後48時間後（リボ核酸染色）

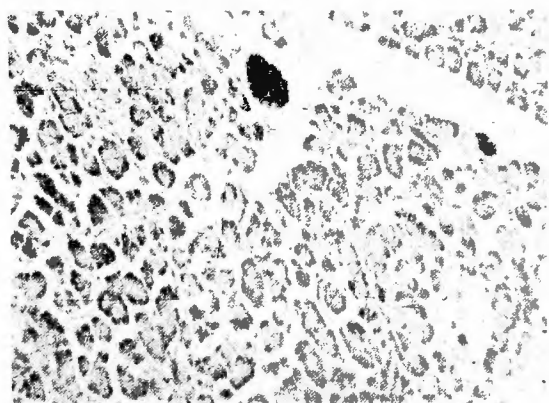
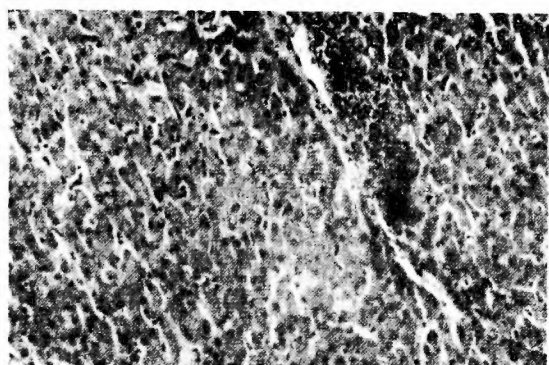
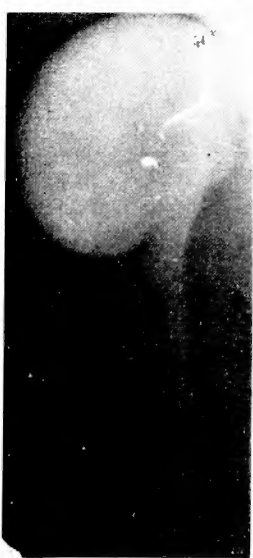


図16 肝動脈注入24時間後



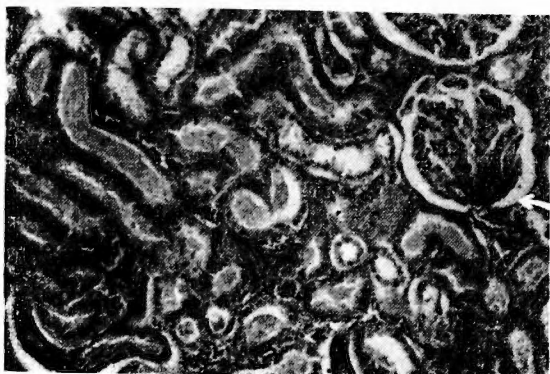
17図 腎動脈注入レ線像



18図 腎動脈注入後腎梗塞



図19 腎動脈注入組織像



↑ 動脈栓塞

図20 腎動脈注入24時間後組織像

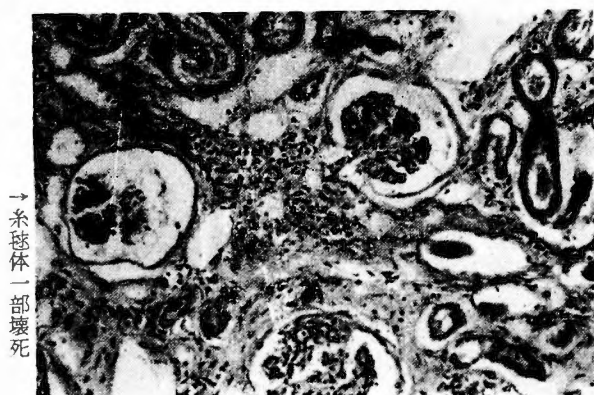
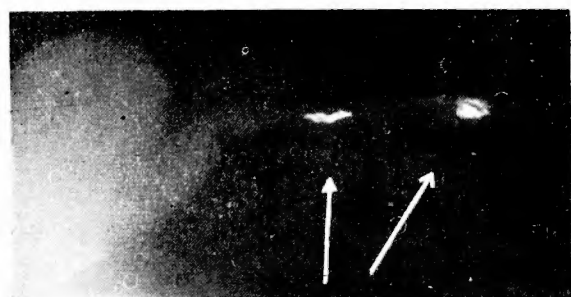


図21の(1) 腎盂注入後14日目



腎結石生成レ線像

図21の2 輸尿管結石（14日後）



図22 腎石，摘出標本（注入14日後）腎盂拡張像

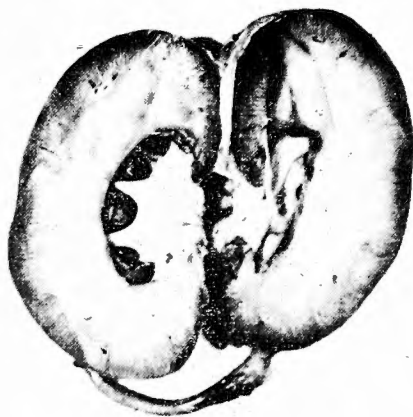


図23 股動脈注入直後（注入下肢脛直位）



図24 栓塞液 (PbOを除く) 注入直後
モルヨードル造影

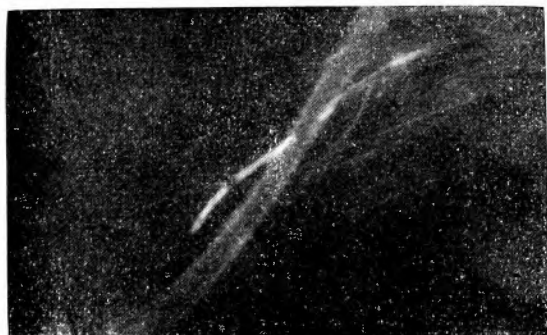


図27



図25 対照股動脈レ線像 (正常像)



図28



図26 栓塞液 (PbOを除く) 注入
40分後モルヨードル造影

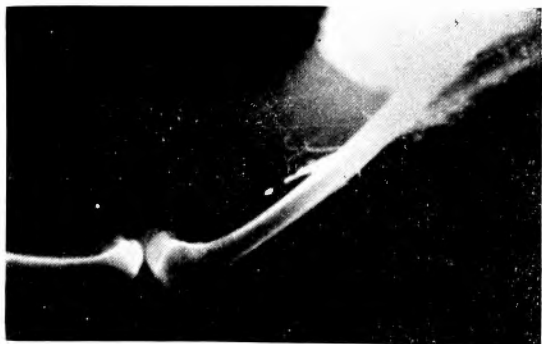


図29 腸骨動脈切除 2 日後
モルヨードル造影 (副行枝发育像)



図30の(1) 栓塞液 + PbO股動脈
注入直後レ線像



図31



図30の(2) 股動脈注入後、腸骨動脈
内血栓作成像

注
入
側

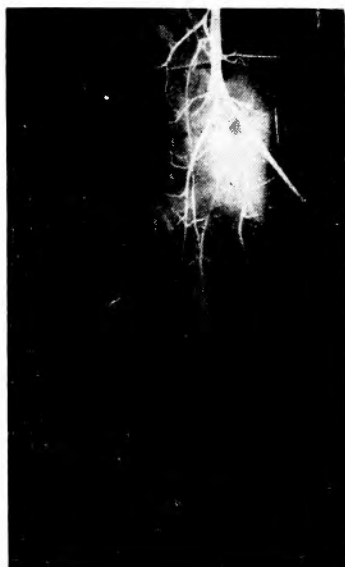


図32

