

超低体温下循環停止に関する実験的研究

— 重要臓器の組織像並びに組織呼吸に及ぼす循環停止の影響 —

山口大学医学部外科学教室第1講座（指導：八牧力雄教授）

檜 崎 靖 人

〔原稿受付 昭和40年4月13日〕

Deep Hypothermia in the Rat :

Studies on Histopathological Changes and Oxygen Consumption
of the Vital Organs Following Circulatory Arrest

by

YASUTO NARASAKI

From the 1st. Surg. Div., Yamaguchi University Medical School
(Director : Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

1) It has been reported that circulatory arrest of 60 minutes or less is well tolerated during hypothermia in the rat. The present studies have been carried out to know what the reason can be.

2) A group of rats were cooled by the closed vessel techniques of Giaja and Andus until cardiac arrest occurred and then reanimated from circulatory arrest of 40, 50, 60 and 70 minutes. A rat who survived 2 weeks or longer was considered a long term survivor. Pieces of tissue were excised from the vital organs, such as brain, heart, liver and kidney and examined histologically. Another group of animals were also cooled and killed without revival following circulatory arrest of various periods (30, 60, 120, 240, 360, 480 and 600 minutes). Tissue slices were made of the foregoing organs for oxygen consumption measurements which were done by Warburg's manometric technique at 37.5° C and QO_2 μ l/mg/hr was calculated. The same determinations were performed in rats who were subjected to circulatory arrest of 30 and 60 minutes and then killed immediately after reanimation.

3) Results

i) Survival rates from circulatory arrest of 40, 50 and 60 minutes were, respectively, 80%, 60% and 55%. However, only 5% of rats survived 70 minutes of arrest.

ii) In brain, degeneration of nerve cells (swelling, atrophia, pyknosis and vacuolation) and edema were noted. It is noteworthy that the former finding was more conspicuously in basal ganglia of deaths than in those of survivors. Myocardial eosinophilic degeneration with intestinal edema or proliferation were common histopathological changes. In liver, vacuolar degeneration without fatty substance, scattered small necrotic foci and dark cells were found in most of deaths. Degeneration of epithelial cells of renal tubules (flattening, clauding and swelling) and congestion of glomeruli sometimes combined with sludging of

erythrocytes were more frequently noted in dead cases. In degrees, these histopathological findings have no relation to periods of circulatory arrest.

iii) Q_{O_2} values were close to or below the control levels following arrest of shorter periods, i. e., within 120 minutes in brain and 60 minutes in other organs (heart, liver and kidney). As arrest time was prolonged, they rose abruptly with peaks appearing in brain subjected to 240 minutes of arrest and in others subjected to 120 minutes of arrest, and then fell gradually to below the control levels. Consequently, it may be concluded that the safety limit of arrest time is 120 minutes in brain and 60 minutes in heart, liver and kidney so far as tissue respiration is concerned.

iv) In any organ, a fair increase in Q_{O_2} was caused by reanimation following 30 and 60 minutes of arrest. It is due to oxygen debt which occurs during revival.

結 言

最近10年間に、心臓内手術に応用する目的で、低体温法が実験的並びに臨床的に研究されて来たが、これには大きな制約があることが知られるようになり、ここに低体温法と体外循環が併用されるに至った。

一時的に循環停止または心搏停止を必要とする場合には超低体温 deep hypothermia ($5\sim 20^\circ\text{C}$) が用いられているが、問題の焦点は何度の温度で、どれだけの時間安全にこれを行ない得るかと言うことである。八牧等²⁶⁾は Giaja 及び Andjus の方法を迫試し、白鼠は超低体温下60分またはそれ以下の循環停止に耐えて高率に生存し得ることを確認した。余はこのことを重要臓器の組織呼吸と病理組織学的所見より窺わんとして本研究を行なった。

実験方法

1) 冷却及び加温操作

実験動物として体重 $120\sim 210\text{g}$ の白鼠を使用し、Andjus¹⁾²⁾ の closed vessel technique により全身冷却を行なった。

先づ白鼠を容積 2l のガラス瓶に密閉し、 $3\sim 5^\circ\text{C}$ の冷凍庫内に80~100分間放置し cold narcosis の状態とした。次いで瓶よりとり出した白鼠の直腸内に体温測定用として棒状温度計を挿入し、鼻孔を除いた全身を細氷片で覆い、更に冷却を続行した。その後全実験過程を通じて第2肢誘導で心電図を記録し、鼻腔からは室内空気をを用い1分間20~30回の陽圧呼吸を、心電図により心搏停止を確認する迄行なった。心搏停止後所定の時間氷片中に放置した後、下記の如き方法で加温蘇生せしめた。

氷片中よりとり出した白鼠の全身を良く拭き、平板

上仰臥位に固定した後、全身をアスベストの薄板で被った木板で遮蔽し、この遮蔽板に作つた直径約2.5cm の円孔を通して先づ心臓部が選択的に加温されるよう写真用電球 (150W) で照射した。この際電球と平板の距離を約10cmとした。心電計により心搏再開を認めるや否や加圧呼吸を開始し、自発呼吸再開後といえども蘇生状態が安定する迄補助呼吸を続けた。平均直腸温 18°C で平板と熱源の距離を約30cmに離し、遮蔽板を除き全身加温に移行した。直腸温がほぼ 33°C に上昇した後、白鼠を 25°C の保温器内に移し、その後の経過を観察した。術後2週間以上生存したものを長期生存例とみなし、死亡例は勿論、生存例もエーテルの吸入により屠殺し、種々な臓器より組織片を切除し、直ちに10%ホルマリン液により固定、組織学的に検索した。

2) 組織酸素消費量の測定

超低体温下循環停止時間を30分、60分、120分、240分、360分、480分、600分の7群に分け、所定の時間を経過した所で大脳、心臓、肝臓、腎臓の一部を摘出し、組織の代謝を固定する目的であらかじめ 0°C に冷却したアルカリ性等張液 ($0.15\text{M KCl } 1000\text{ml} + 0.04\text{M KHCO}_3 \text{ 8ml}$) 中に投入し、Stadie & Riggs の原法を模した柴田²¹⁾の方法に従い、厚さ 0.2mm 、乾燥重量 $7\sim 10\text{mg}$ の大きさの組織片を作り、Warburg 検圧法により測定した。特に大脳は前頭、頭頂、後頭にかけて、皮質にそつて切りとつた組織片を用いた。反応容器の主室にあらかじめ pH 7.4 に調整した 0.1M Krebs-Ringer phosphate buffer 液 1.5ml をいれ、その中に組織片を投入し、反応容器を検圧計に接続し、 37.5°C の恒温槽にいれ、活栓を開放したままで15分間振盪した後活栓を閉じ10分間隔で2時間測定を行なった。この際副室には炭酸ガス吸収剤として20%の KOH 0.2ml をいれ、反応面積を大ならしめるため1辺に多数の切痕をい

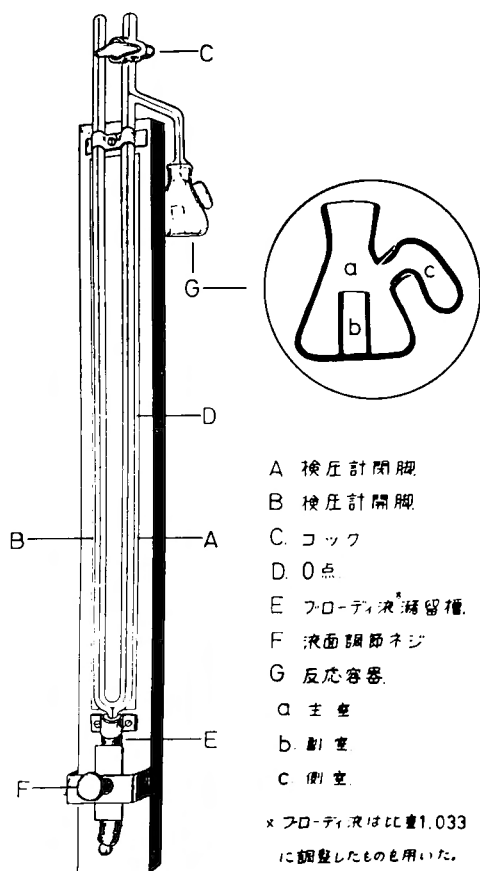


図1 Warburg 検圧計 (本文参照)

た円筒状に巻いた濾紙片 (東洋濾紙 No. 51, 7.0×2.2 mm) を挿入した (図1)。測定中反応容器の振盪回数は毎分88回とした。2時間後の目盛の読みが終つた所で組織片を容器からとり出し、蒸留水で充分洗滌した後、105°Cに保つた乾燥器中で約1時間30分乾燥し、重量が一定になつた所で torsion balance を用いて秤量した。

容器内で吸収された酸素の量が $x \mu\text{l}$ (0°C, 760mm Hg) の時検圧計の目盛が h mm の差を示したとすれば、

$$x = k \cdot h \quad \text{但し } k \text{ は容器恒数 (mm}^3\text{)}$$

この場合

$$k = \frac{V_G \frac{273}{T} + V_{Fa}}{P_0}$$

V_G = ガス容積 (μl)

V_{Fa} = 液空位 (μl)

T = 恒温槽温度 (絶対温度)

α = 酸素の Bunsen 吸収係数

P_0 = 閉塞液注圧に換算された標準気圧 (760mmHg)

r を組織片の乾燥重量で除した値が O_2 uptake ($\mu\text{l}/\text{mg}$) となる。測定開始より60分後の O_2 uptake を x_1 , 120分後の O_2 uptake を x_2 とすると、 $\frac{1}{2}(x_1 + \frac{x_2}{2})$ は

組織の代謝速度を表わす Q_{O_2} ($\mu\text{l}/\text{mg}/\text{hr}$) となる。測定に際し、大気圧及び恒温槽の温度変化による誤差を無くするため thermobarometer による補正を行なつた。

以上の如き測定は同一臓器よりの3枚の組織片に就いて同時に行ない、その平均値を求めた。臓器摘出から振盪開始迄に要した時間は8~10分であつた。

上述の如き実験の他に白鼠を加温蘇生せしめ、完全に恢復した所で直ちに屠殺し、各臓器に就いての組織酸素消費量を同時に測定し、in vitro に復温した場合と、in vivo に復温した場合とを比較した。しかし本法では蘇生恢復せしめ得る循環停止時間に限界があるため、30分及び60分例に於てのみこの両者を比較した。

健常な白鼠を屠殺し、摘出した各臓器に就いて同一方法で測定した組織酸素消費量を対照値とした。

実験成績

1) 生存率

細氷片で白鼠の全身を被い冷却を続行すると、心搏は直腸温平均11°Cで停止し、その後更に体温は低下した。即ち最低直腸温の平均値を循環停止時間別にみると40分群 2.80°C, 50分群 2.73°C, 60分群 2.51°C, 70分群 1.75°Cであつた。

加温後直腸温が33°Cに達する以前に死亡したものを不完全恢復、蘇生後24時間以内に死亡したものを早期死亡、その後2週間迄に死亡したものを晩期死亡、2週間またはそれ以上生存したものを長期生存とした。全体から不完全恢復例数を引いたものを蘇生例数とし、蘇生率を求めた。白鼠を用いる実験では季節の影響は無視し難く、夏期及び冬期は概して生存率は低かつた。生存率の比較的安定した10月、11月、3月、4月、5月を選び、実験は種々な長さの循環停止を交互に行ない、季節による影響を出来る限り少なからしむる様注意した。循環停止時間と生存率並に蘇生率の關係は表1に示す如くて、循環停止が40~60分では時間の延長と共に漸減するが、70分となると急激に低下した。

表 1 超低温下循環停止における蘇生率及び生存率

循環停止時間 (分)	例 数	不完全回復	早期死亡	晚期死亡	長期生存	蘇 生 率 (%)	生 存 率 (%)
40	20	1	2	1	16	95	80
50	20	1	3	1	12	80	60
60	20	6	3	0	11	70	55
70	20	14	5	0	1	30	5

2) 組織学的所見

超低温下 40～70 分間循環停止を行なった鼠に於て、下記の各臓器に就いて組織学的検索を行なった。

大脳：不完全回復群13例、早期死亡群12例、長期生存群 8 例に就いて検索した。皮質の神経細胞には核及び細胞質の膨化、萎縮、核の濃縮、胞体の空胞形成からなる変性像を認め、更に細胞の崩壊がみられるものも多かった。同一の変性所見が同一の標本全体に一樣にみられるのではなく、種々のものが混在し、組織の部位によって変化の程度も一定ではなかった(附図 1)。これ等を神経細胞変性として一括すれば、不完全回復群が 69.2% (13例中 9 例)で最も多く、続いて早期死亡群 66.6% (12例中 8 例)、長期生存群 37.5% (8 例中 3 例)の順となつている。しかし Nissl 小体の減少ないしは消失がみられたものは一般に少く、不完全回復群 30% (10例中 3 例)、早期死亡群 41.6% (12例中 5 例)、長期生存群 12.5% (8 例中 1 例)であつた。大多数浮腫が認められ(附図 2)、予後と無関係に Virchow-Robin 氏腔の拡大を認めたものが多かった。また長期生存群の皮質神経細胞の胞体内に一定方向に走る線維様索状構造がみられる Alzheimer's fibrillary degeneration 様¹¹⁾細胞の散在を認めたものがある(附図 3)。神経膠細胞の増殖が認められたものは、不完全回復群で 23.1% (13例中 3 例)、早期死亡群 25% (12例中 3 例)、長期生存群 62.5% (8 例中 5 例)であつた。以上の病理組織学的所見の出現率と程度は循環停止時間の長さには無関係であつた。大脳核にも皮質と同様な神経細胞の変性を認めた(附図 4, 5)、即ち不完全回復群 84.6% (13例中 11 例)、早期死亡群 66.6% (12例中 8 例)と多く、長期生存群では 37.1% (8 例中 3 例)と著明に減少し、程度も長期生存群では死亡群に比較して軽度であつた。Nissl 小体の減少または消失がみられたものは、不完全回復群 70% (10例中 7 例)、早期死亡群 75% (12例中 9 例)、長期生存群 37.5% (8 例中 3 例)であつた。大脳核には神経膠細胞の増殖は認められなかった。

要するに 40～70 分間の循環停止では、大脳の組織学的変化には停止時間の長短による差異は認められなかったが、長期生存例と死亡例の間には大きな差異があつた。特にこれは大脳核に於て甚だしかった。

心臓：不完全回復群 15 例、早期死亡群 13 例、長期生存群 17 例(以後肝臓、腎臓共検索例数は同じ)に就いてみると、細小血管の充盈を認めたものが不完全回復群 9 例、60%、早期死亡群 8 例、61.5%、長期生存群 5 例、29.4%と前 2 群に多く、間質の浮腫を認めたものは不完全回復群 2 例、13.3%、早期死亡群 2 例、15.3%、長期生存群 12 例、70.6%であつた(附図 6)。しかし何より特異的な所見は、胞体が Eosin に濃染する種々な程度の所謂好酸性変性で、不完全回復群 9 例、60%、早期死亡群 9 例、69.2%、長期生存群 7 例、41.1%に認められた(附図 7)。その他多くのものに心筋内に軽度の空胞形成を認めた(附図 8)。

肝臓：sinusoid の充盈を認めたものは不完全回復群 13 例、86.6%、早期死亡群 10 例、77%、長期生存群 5 例、29.4%であり、特に前 2 群では Disse 氏腔の拡大及び星細胞の腫大を認めたものが多かった。核及び細胞質共に濃く染まり、しかも細胞の諸構造の変化が極めて少ない、高木²³⁾の云う所謂立枯れ壊死(shrivelled necrosis)と目される暗細胞が散在性に存在した(附図 9)。即ち不完全回復群 9 例、60%、早期死亡群 8 例、61.5%、長期生存群 4 例、23.5%に認められた。肝の比較的表層で、しかも中心静脈周辺に多発する肝細胞の空胞変性を認めた(附図 10)。これは Sudan III 染色により脂肪陰性である事を確認した(附図 11)。不完全回復群 12 例、80%、早期死亡群 11 例、84.5%、長期生存群 8 例、47.0%にみられた。少数例に限局性、散在性小壊死巣を認めた(附図 12)。以上の所見は循環停止時間とは無関係であつた。

腎臓：皮質、髄質共に鬱血を認め、特に不完全回復群に強く、糸球体充盈を認めたものは不完全回復群 7 例、46.7%、早期死亡群 3 例、23.1%、長期生存群 1 例、5.9%であつた。細尿管の上皮細胞には、扁平萎縮

表2 循環停止時間別大脳組織酸素消費量 (μl/mg)

復温	循環停止時間 (分)	測定時間 (分) 平均例数↓	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	対 照	12	1.00	2.05	3.17	4.33	5.43	6.11	7.05	7.89	8.68	9.46	10.02	10.62
in vitro	30	8	0.69	2.07	3.00	3.97	4.75	5.35	6.22	6.50	7.20	7.66	8.22	8.68
	60	8	1.11	2.27	3.11	4.37	5.26	6.31	7.29	7.94	8.75	9.42	10.01	10.54
	120	12	1.09	2.05	3.03	4.01	5.00	5.94	6.72	7.56	8.19	8.84	9.37	9.92
	240	8	1.23	2.50	4.00	5.22	6.39	7.53	8.54	9.33	10.25	11.12	11.78	12.70
	360	8	1.02	2.00	2.99	4.25	5.13	6.10	6.93	7.98	8.73	9.47	10.30	10.84
	480	3	1.11	2.10	2.74	3.49	4.42	5.09	6.06	6.65	7.44	8.15	9.15	9.70
	600	3	1.05	1.98	2.89	3.58	4.32	4.96	5.65	6.21	6.84	7.47	7.94	8.36
in vivo	30	4	0.84	1.81	2.52	3.48	4.33	5.22	6.06	6.96	7.67	8.23	8.77	9.30
	60	4	1.16	2.18	3.31	4.28	5.51	6.09	6.97	7.80	8.60	9.55	10.22	10.90

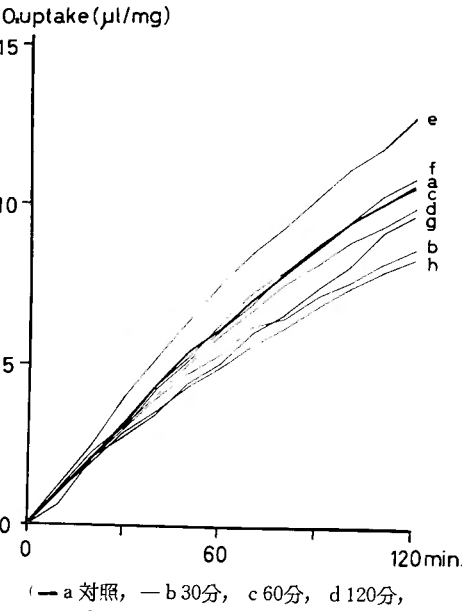


図2 循環停止時間別大脳皮質組織酸素消費量

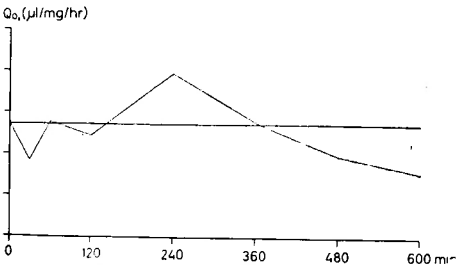


図3 循環停止時間の推移に伴う大脳皮質 Qo2 の変化

(附図13), 濁濁, 膨化がみられ(附図14), 内腔に含蛋白性液の滯留を認めるものが多く, この様な細尿管上皮の変性は不完全回復群9例, 60%, 早期死亡群3例, 23.1%, 長期生存群3例, 17.6%に認められた. 細尿管円柱のみられたものは不完全回復群5例, 33.3%, 早期死亡群7例, 53.8%, 長期生存群7例, 41.2%であった(附図15). 特に細尿管上皮の変性, 崩壊の程度は不完全回復群に強く, 糸球体毛細血管内にsludgingを思わせる赤血球の膠着を認めたものがあつた(附図16). 以上の変化には循環停止時間との間に相関関係は認められなかつた.

尚晩期死亡群に就いては, 死後より剖検迄にかなりの時間が経過したので, 対象から除外した.

3) 組織呼吸

先づ in vitro で復温した場合に就いて述べる.

大脳皮質に就いて, 循環停止時間別に測定した組織酸素消費量の平均値は表2の如き値となり, 図2にみられる様に120分間のQ_{o2} uptakeは時間の経過に従つてほぼ直線的に増加した. これをQ_{o2}に就いて比較すると表6及び図3に示す如く, 対照値のQ_{o2}を100%とすると, 30分循環停止群は84.9%とやや少く, 60分, 120分停止群では対照値に近くなり, 以後上昇し240分停止群で121.5%と最高値を示すが, 600分迄停止時間の延長に伴い次第に減少する.

心筋の循環停止時間別の組織酸素消費量は表3及び図4の如くであり, 表6, 図5に示す如く, 30分循環停止群では対照値に近似するが, 60分循環停止群のQ_{o2}は対照値の83.0%と低い値を示し, 120分群では119%と高くなり, 以後次第に減少し, 600分停止群で

表 3 循環停止時間別心臓組織酸素消費量 (μl/mg)

復 温	循環停止時間 (分)	測定時間 (分)	平均例数 ↓											
	対 照	11	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
in vitro			1.00	1.63	2.46	2.99	3.58	4.37	5.24	6.07	6.69	7.41	8.14	8.71
	30	12	0.77	1.63	2.38	3.14	3.76	4.65	5.33	6.73	6.75	6.77	7.90	8.45
	60	12	0.75	1.19	1.57	2.25	2.94	3.46	4.26	4.81	5.58	6.32	6.94	7.58
	120	3	1.54	2.57	3.45	4.28	5.02	5.43	6.56	7.16	7.99	8.71	9.31	9.91
	240	12	1.28	1.90	2.63	3.29	4.03	4.73	5.23	5.88	6.35	6.87	7.69	8.30
	360	3	1.23	2.08	2.78	3.41	3.93	4.36	4.69	4.97	5.30	5.48	5.70	5.90
	480	3	0.80	1.43	2.03	2.54	3.06	3.53	4.14	4.63	5.00	5.37	5.78	6.09
	600	3	0.79	1.44	2.00	2.40	2.83	3.29	3.70	4.01	4.36	4.65	5.04	5.39
in vivo	30	4	0.82	1.57	2.49	3.18	3.93	4.79	5.53	6.34	7.13	8.01	9.02	9.59
	60	4	0.78	1.66	2.46	3.14	3.83	4.49	5.24	5.68	6.67	7.10	7.80	8.41

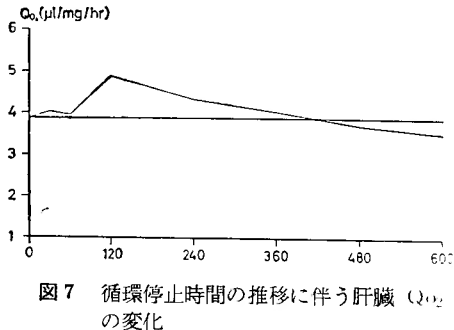
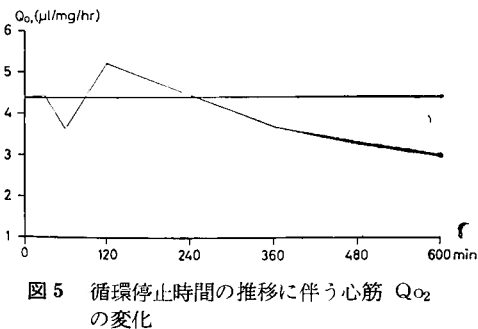
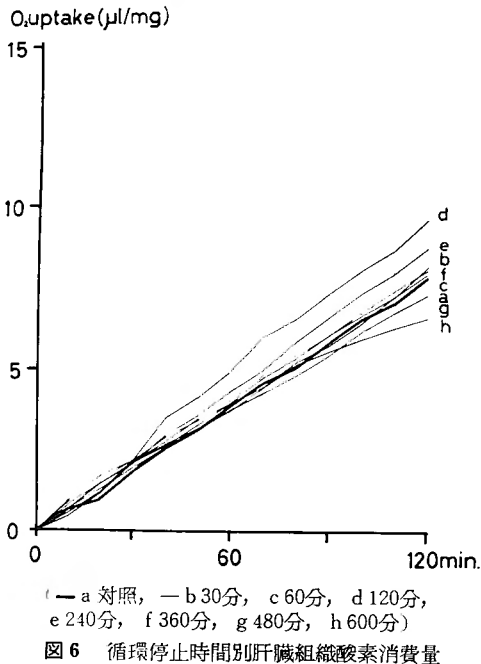
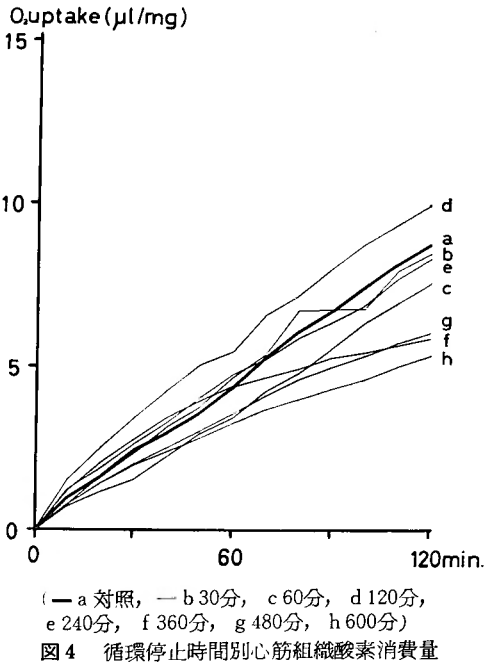


表 4 循環停止時間別肝臓組織酸素消費量 (μl/mg)

復 温	循環停止時間→測定時間→ (分) 平均例数↓		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	
	対	照	8	0.62	0.96	1.80	2.53	3.12	3.85	4.56	5.06	5.80	6.53	7.06	7.82
in vivo		30	8	0.46	1.18	2.10	2.60	3.27	3.97	1.72	5.36	6.06	6.69	7.21	8.18
		60	3	0.93	1.70	2.15	2.90	3.40	3.91	4.48	5.23	5.75	6.44	7.26	7.96
		120	3	0.55	1.20	2.16	3.50	1.11	1.92	5.99	6.56	7.31	8.06	8.68	9.62
		240	11	0.67	1.49	2.09	2.94	3.58	4.31	4.99	5.84	6.61	7.34	7.97	8.71
		360	3	0.79	1.44	2.06	2.74	3.47	4.02	4.80	5.41	6.06	6.78	7.41	8.04
		480	3	0.68	1.28	1.91	2.53	3.17	3.75	4.29	4.81	5.42	6.19	6.77	7.30
		600	3	0.89	1.54	2.11	2.67	3.18	3.73	4.42	5.16	5.57	5.98	6.30	6.60
in vivo		30	5	0.79	1.60	2.44	3.33	4.04	4.91	5.70	6.43	7.23	7.83	8.59	9.22
		60	4	0.86	1.65	2.54	3.29	4.26	4.98	5.84	6.57	7.39	8.10	8.79	9.37

表 5 循環停止時間別腎臓組織酸素消費量 (μl/mg)

復 温	循環停止時間	測定時間	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	(分)	(分)												
	対 照	平均例数 12	1.87	3.71	5.47	7.39	9.12	10.95	12.96	14.83	16.20	18.19	20.02	21.69
in vitro	30	3	1.96	3.79	5.74	7.68	9.36	11.05	12.66	14.20	15.77	17.33	18.90	20.51
	60	3	1.92	3.83	5.80	7.76	9.53	11.74	13.69	15.47	17.07	18.62	20.23	21.59
	120	3	2.38	4.82	6.87	9.04	10.96	12.80	14.75	16.77	18.85	20.83	22.63	24.62
	240	8	1.91	4.20	5.87	8.02	10.20	12.09	13.95	15.87	17.71	19.55	21.33	23.36
	360	3	1.98	3.98	6.02	8.09	10.05	11.89	13.67	15.31	16.86	18.34	19.63	20.93
	480	3	2.23	1.34	6.57	8.53	10.24	11.84	13.30	14.81	16.25	17.63	18.92	20.35
in vivo	600	3	1.53	3.11	4.71	6.37	8.00	9.72	11.44	13.04	14.65	16.19	17.75	19.88
	30	5	1.71	3.46	5.20	7.16	8.95	10.90	12.81	11.37	16.39	18.20	20.02	21.65
	60	4	1.76	3.61	5.41	7.14	9.42	11.35	13.23	15.27	17.47	19.01	21.36	23.12

は68.5%に迄低下する。

肝臓の組織酸素消費量を循環停止時間別にみると表4及び図6に示す如くなる。表6、図7に示す如く、 Q_{O_2} は30分及び60分停止群では対照値に近似するが、120分停止群では125.5%と最高値を示し、以後停止時間の延長につれて徐々に減少し、600分停止群では90.7%となる。

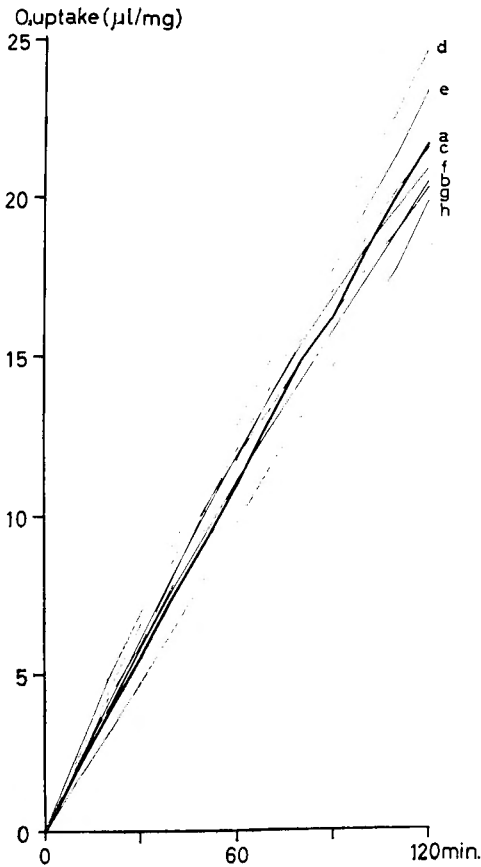
腎臓では表5にみられる様に、上記3臓器に比し組織酸素消費量は大であり、120分間の測定時間中の O_2 uptakeは図8に示す如く、他の3臓器同様ほぼ直線的に増加するが、勾配はより急で Q_{O_2} の循環停止時間による推移をみると表6、図9の如くで、対照値を100%とすると、30分停止群では97.8%、60分停止群では103.2%、120分停止群で115.2%と最高値を示し、以後次第に下降して600分停止群で90.1%となる。

即ち Q_{O_2} は、大脳皮質に於ては循環停止120分迄は対照値より低いか、またはこれに近い値を示すが、以後急激に上昇し、240分で最高値をとり、それより循環停止時間の延長と共に次第に減少して対照値以下になった。その他の3臓器では、60分迄は対照値に近いが、またはこれ以下の値を示すが、120分で最高値をとり、以後停止時間の延長に伴い下降した。したがって大脳皮質では120分、他の3臓器では60分が組織呼吸からみた超低体温下循環停止の安全限界と思われる。

循環停止後一定時間を置いて摘出した組織片をin vitroに復温して測定した組織酸素消費量は、循環停止終了直後の組織の呼吸状態を示すものであつても、in vivoで加温蘇生せしめた時の状態を表わすものとは言い難い。そこで前述の加温法により蘇生せしめた

表 6 循環停止時間別各臓器 Q_{O_2} ($\mu\text{l}/\text{mg}/\text{hr}$)

復 温	臓器 測定値 循環停止時間(分)	大 脳		心 臓		肝 臓		腎 臓	
		Q_{O_2}	対照に対する百分率	Q_{O_2}	対照に対する百分率	Q_{O_2}	対照に対する百分率	Q_{O_2}	対照に対する百分率
	対 照	5.71	100	4.37	100	3.88	100	10.90	100
in vitro	30	1.85	84.9	1.44	101.5	1.03	103.9	10.66	97.8
	60	5.79	101.3	3.63	83.0	3.95	101.8	11.27	103.2
	120	5.45	95.4	5.20	119.0	1.87	125.5	12.59	115.2
	240	6.94	121.5	1.44	101.5	4.33	111.6	11.89	109.0
	360	5.76	100.9	3.66	83.7	4.02	103.6	11.18	102.5
	480	4.97	87.0	3.29	75.3	3.70	95.4	11.01	101.0
	600	1.57	80.0	2.99	68.5	3.52	90.7	9.83	90.1
in vivo	30	1.91	86.5	4.79	109.5	1.76	122.9	10.87	99.7
	60	5.77	101.0	4.35	99.5	1.84	121.6	11.46	105.1



(— a 対照, — b 30分, c 60分, d 120分, e 240分, f 360分, g 480分, h 600分)

図 8 循環停止時間別腎臓組織酸素消費量

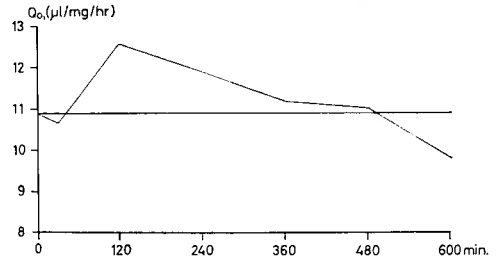
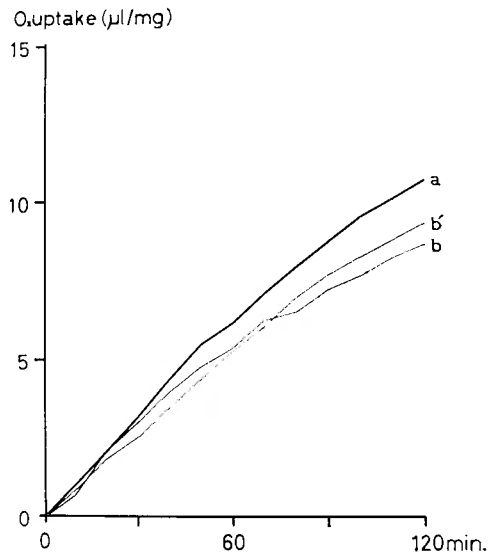


図 9 循環停止時間の推移に伴う腎臓 Q_{O_2} の変化



(— a 対照, — b in vitro 復温群, — b' in vivo 復温群)

図10 循環停止30分後 in vitro, in vivo に復温した大脳皮質組織酸素消費量の比較

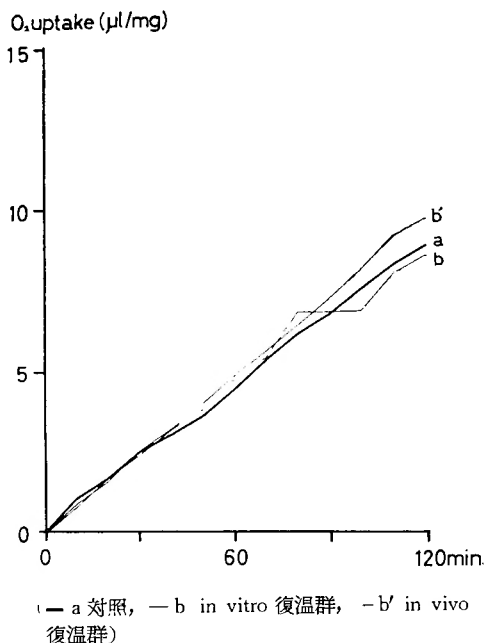


図11 循環停止30分後 in vitro, in vivo に復温した心臓組織酸素消費量の比較

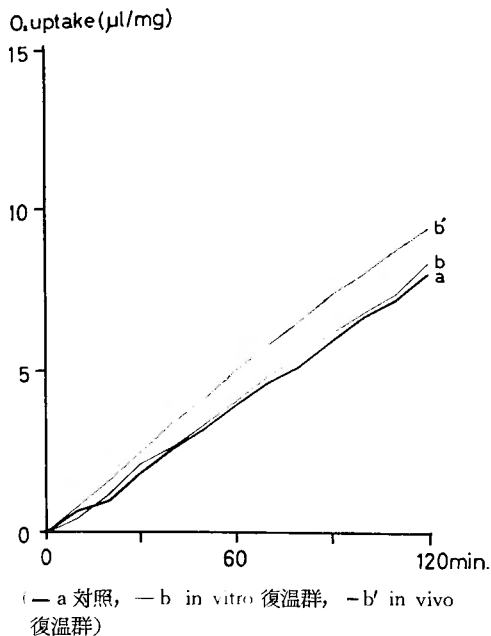


図12 循環停止30分後 in vitro, in vivo に復温した肝臓組織酸素消費量の比較

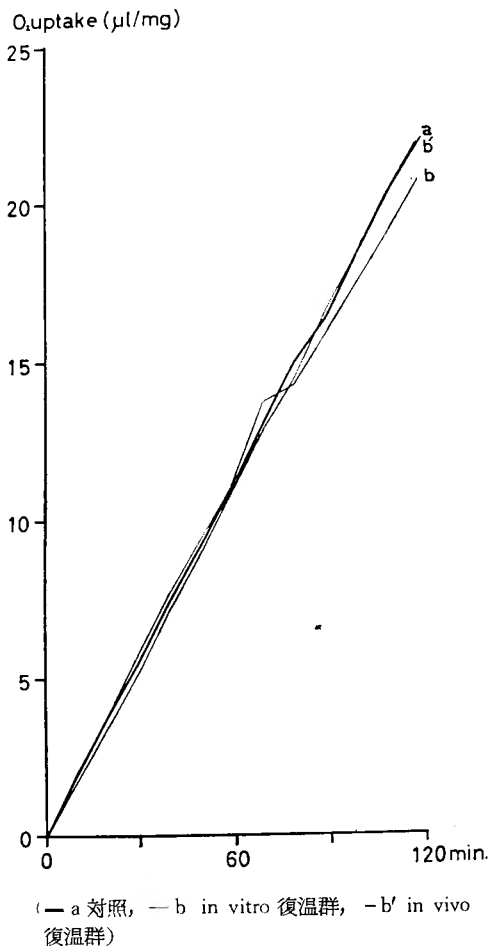


図13 循環停止30分後 in vitro, in vivo に復温した腎臓組織酸素消費量の比較

白鼠に就いて、上述した4臓器の組織酸素消費量を測定し、in vitro 復温値と比較した。

30分循環停止群では図10, 11, 12, 13, 60分循環停止群では図14, 15, 16, 17の如くなる。QO₂に関しては、肝臓に於て in vivo 復温群が、30分停止群で対照値の122.9%、60分停止群では124.6%で in vitro 復温群のそれぞれ103.9%、101.8%を大きく上廻る値を示した。心筋では60分停止の in vitro 復温群83.0%に対し、in vivo は99.5%であつた。その他の点では両者の間に殆ど差は認められなかつたが、in vivo に復温した群の QO₂ が in vitro で復温後測定した QO₂ よりも少ない値を示した臓器は1つもなかつた。即ち30分及び60分循環停止群に於て比較するに、QO₂ は in vivo 加温群では、in vitro 加温群に於けるよりも高い値を

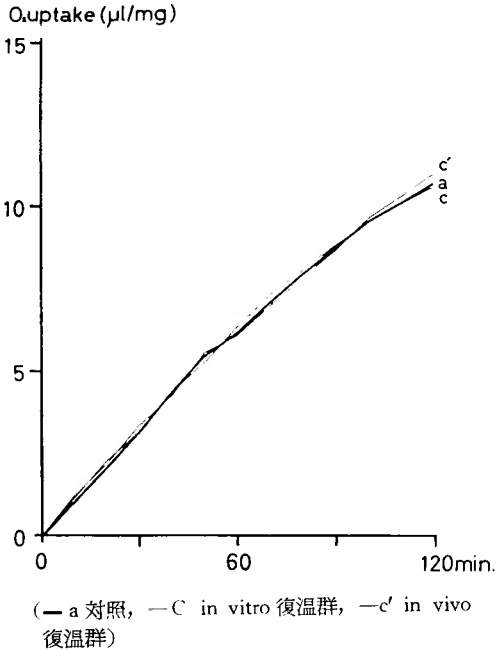


図14 循環停止60分後 in vitro, in vivo に復温した大脳皮質組織酸素消費量の比較

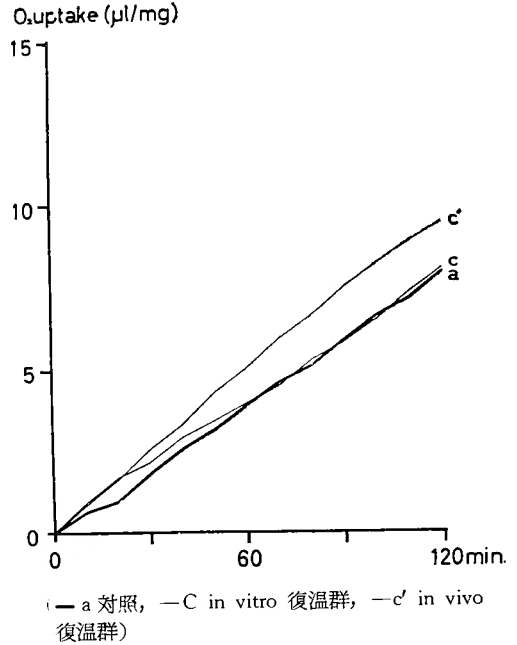


図16 循環停止60分後 in vitro, in vivo に復温した肝臓組織酸素消費量の比較

示した。これは特に肝臓に於て著明であつた。

考 按

体温の下降に伴う組織酸素消費量の減少は低温に由来する代謝低下の現われであるが、これは決して van't Hoff の法則にもとずいた化学的反應速度の低下にのみ起因するものではなく¹⁸⁾、呼吸酵素系の機能抑制も加味されて起るものである。Spencer²³⁾ によれば、生体の酸素消費量は体温が29~31°Cに低下すれば常温時の約50%に減少し、18~20°Cになると20~28%、更に10~12°Cでは5~17%と著明に減少することが知られている。Björk³⁾ は臨床経験から体温10°Cの時の酸素消費量は37°Cの時の約5%であると報告している。

Fairfield⁶⁾ 等は生後10日の白鼠を3°C以下に冷却すると、酸素消費量は0になつたと述べている。即ち体温が低下すればする程代謝も低下する傾向にあり、循環停止と云ふ点からみれば、体温が低い程合目的に思われるが、その反面低温の生体に及ぼす障害も無視し難く、林田等¹³⁾は直腸温16°Cで非可逆的実質臓器障害を来す事を指摘している。

白鼠に於て Andjus の closed vessel technique を応用すれば、超低温下60分またはそれ以下の循環停止に耐えて、高率に生存し得る事は八牧²⁶⁾等により既に

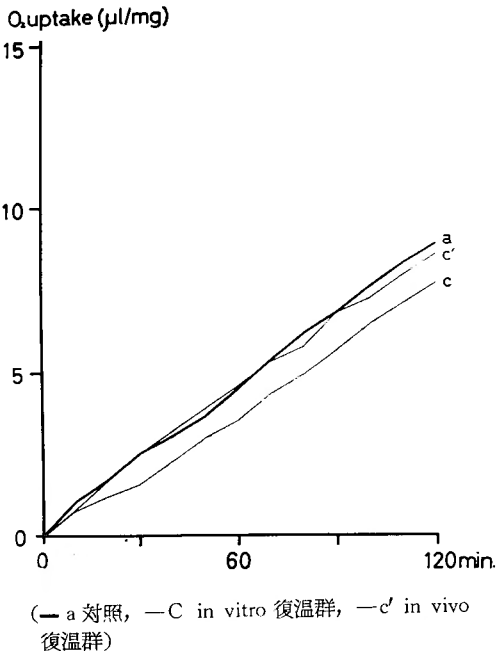


図15 循環停止60分後 in vitro, in vivo に復温した心臓組織酸素消費量の比較

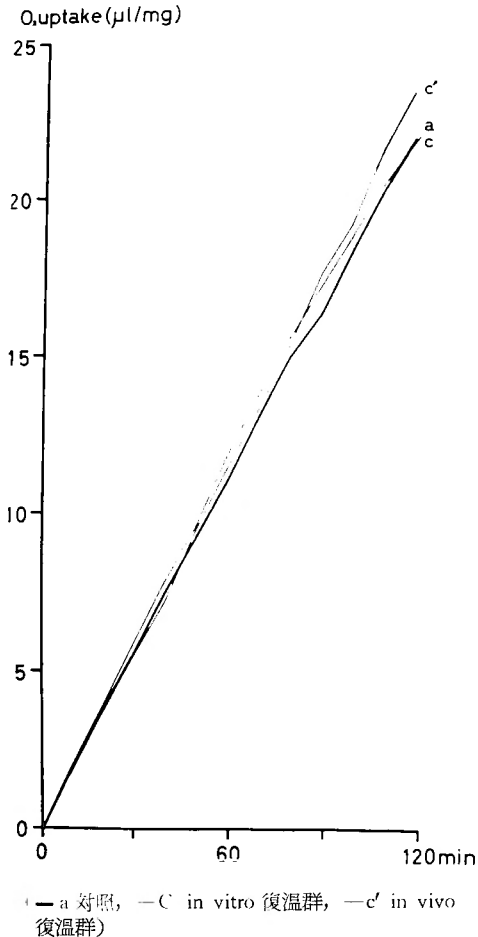


図17 循環停止60分後 in vitro, in vivo に復温した腎臓組織酸素消費量の比較

報告されているが、余の追試実験でも60分から70分に停止時間を延長すると、蘇生率並びに生存率は急激に低下した。

超低体温下の循環停止許容時間を左右する因子は多数あるであろうが、余は重要臓器の病理組織学的変化と組織呼吸の面から窺うとした。

本実験では大脳神経細胞の変性程度は、長期生存群に於ては死亡群に比較して少く、このことは皮質よりも大脳核に於て著明であつた。Björk⁴⁾等はDrewの方法に従い超低体温を来たさしめて開心術を行ない、術後に脳障害を認めた小児の5症例中4例に大脳皮質の変化は軽微であつたが、大脳核には神経細胞の消失及び神経膠細胞の増殖を認めたと報告している。また長期生存群の皮質神経細胞にみられたArzheimer's fibri-

llary degeneration 様変化はTelloにより冬眠動物に見出された変化と共通するもので¹¹⁾、やはり低温に由来する一種の変性所見であろう。

心筋の好酸性変性はSarajas等²⁰⁾の云う hyaline necrosis と同一の退行変性と考えられる。

肝臓に関しては、桑名¹⁶⁾は22°Cで20~50分の循環遮断を行なつた犬の肝細胞に小空胞変性を、Knocker¹⁵⁾は25°Cの冷却状態に晒した犬の肝臓に脂肪変性を認めたと報告し、Buchner⁵⁾は低酸素症の結果として空胞形成、脂肪変性、間質壊死を挙げている。余の実験では肝細胞に脂肪陰性の小空胞を認め、これは特に肝周辺部に著明であつた。高率に出現した暗細胞は高木²⁵⁾の所謂立枯れ壊死と目されるべきものと考えられる。

腎臓にみられた細尿管上皮の変性並びに円柱出現の程度は長期生存群に於て明らかに軽微であつた。西沢¹⁷⁾によれば、腎阻血による修復機転は早期に開始されるので、変性と同時に再生もみられるが、機能面の恢復これよりおけると云い、林田等¹²⁾は低体温を加えた肝臓並びに腎臓の機能は、恢復に7日前後の日数を要すると報告している。これ等を併せ考えると、余の実験の長期生存群では2週間の間にかなり形態、機能両面の改善がなされたものと思われる。

超低体温では、動静脈血酸素較差は少なくなり、Penrod¹⁹⁾の指摘する如く、血液の酸素解離曲線が左方に移動し、hemoglobinは組織に酸素を供給する媒体としての能力を著しく欠いている。更にKnocker¹⁵⁾の云う如く、組織酸素消費量の低下はそのまま細胞が酸素を必要としなくなつた事を意味するものではなく、酸素が利用出来なくなつた状態、即ち細胞内低酸素症の可能性も考えられる。余はこの様な状況を背景に種々な時間の循環停止を行ない、復温後主要臓器の酸素消費量を測定した。共通している事は循環停止時間が120~240分の間で Q_{O_2} が対照値をかなり上廻る値を示したことである。飯塚¹⁴⁾によれば実験的に常温下で大動脈の血流を遮断し、肝臓の琥珀酸脱水素酵素の活性度を測定すると、血流遮断後一過性に活性度が上昇した。清水²²⁾も低体温下血流遮断実験を行ない同様の現象を認めている。これは低酸素症に対し酵素系の機能が代償性に亢進したためで、組織に酸素負債が存在した事を物語っている。この様な Q_{O_2} の上昇は、大脳皮質では循環停止240分で最高となるに対し、心臓、肝臓、腎臓では120分が最高値を示した。しかしいずれに於てもその後の Q_{O_2} 下降の勾配は極めてゆるやかで、10時間の循環停止に於てさえ尚対照値を100%と

すると大脳皮質80%, 心臓68.5%, 肝臓90.7%, 腎臓90.1%であつた。また Fuhrman等⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾も白鼠を用い大脳皮質, 心臓, 肝臓, 腎臓の Q_{O_2} に及ぼす温度及び低酸素症の影響を調べているが, 低酸素症に対しては心筋が最も弱いと報告している。ここで問題になるのは, 大脳の神経膠細胞の酸素消費量は神経細胞のそれに比しかなり低いものと考えられてはいるが, 低酸素下に於て容易に非可逆的変化を受けるのは神経細胞であつて, 神経膠細胞は抵抗が強く, 細胞の数からみても10-1以上の割合で神経膠細胞の方が多い²⁴⁾。従つて脳の組織酸素消費量測定にあたり, 神経膠細胞の存在を無視する事は出来ない。これに対し, 心臓では結合織に比し圧倒的に心筋組織の占める比率が大であり, 測定した酸素消費量が略々そのまま心筋の酸素消費量を示す事となる。従つて組織片全体の酸素消費量の変化は必ずしもその中の個々の細胞の状態を示すものではなく, 各臓器の特異性を考えねばならない。山崎²⁵⁾によれば, 廿日鼠を用い温度の下降に伴う各臓器の酸素消費量を測定したところ, 前記4臓器の内で大脳皮質が最も速く代謝を低下し, 心臓が最も遅かつた。代謝が抑制され強い事はそれだけ組織の保有する反応基質を消耗している事になり, 低酸素症による障害もそれだけ高度となるものと考えられる。

蘇生可能な同じ長さの循環停止後, *in vitro* に復温したものと, *in vivo* に復温したものを比較すると, 後者の Q_{O_2} が大であつた。これは復温過程に於て, 組織への酸素供給が不十分なため, 酸素負債の状態が更にひどくなつたものと解される。

総 括

白鼠を用い表面冷却による超低体温下循環停止実験を行ない大脳, 心臓, 肝臓, 腎臓が40~70分間の循環停止から被る影響を病理組織学的所見及び組織酸素消費量の面から検討し, 更に循環停止10時間迄の停止時間の推移による組織酸素消費量の変化も併せ観察した結果を得た。

1) 大脳では大脳神経細胞の変化が長期生存群に比し死亡群で顕著であり, 浮腫及び皮質神経細胞の変性は生存群, 死亡群共に認められた。心臓に於ては間質の浮腫は生存群に多く, 好酸性変性は生存群, 死亡群共に認められた。肝臓では脂肪陰性の肝細胞空胞変性, 暗細胞, 散在性小壊死を認め, これ等の所見は死亡群に於て著明であつた。腎臓では死亡群に細尿管上皮の変性を高率に認めた。上記の如き各臓器の変化

には40~70分間の範囲では, 停止時間の長短による差異は認められなかつた。

2) *in vitro* に復温測定した Q_{O_2} は, 循環停止時間の延長に伴い次第に上昇するが, 一定の停止時間を越えると, ゆるやかに下降する。この Q_{O_2} が上昇を開始する迄の循環停止時間を組織呼吸の面からみた安全限界とすれば, 大脳皮質では120分, 心臓, 肝臓, 腎臓ではいずれも60分となる。しかし10時間の循環停止後に於てさえ, 対照値に対し大脳皮質80%, 心臓68.5%, 肝臓90.7%, 腎臓90.1%の酸素消費を示した。

3) 30分及び60分の循環停止後, *in vivo* に復温蘇生したものと同じ長さの循環停止後, *in vitro* に復温したものとに於て Q_{O_2} を比較すると, 各臓器共*in vivo* 復温群の方が大であつた。これは*in vivo* 復温群では加温蘇生過程において生じた酸素負債の状態が加味された故と解される。

稿を終るに臨み, 終始御懇篤なる御指導, 御鞭撻を賜り, 御校閲を忝うした恩師八牧力雄教授に深甚なる感謝の意を捧げると共に, 本研究の機会を与えられた松本彰前教授, 病理組織学的検査に就いて御教示と御助言を賜つた本学病理学教室第2講座井上一男教授, 同教室荒木文雄助教授, 高橋学講師に衷心より謝意を表する。

この論文の要旨は第64回日本外科学会総会及び第17回日本胸部外科学会に於て報告した。

参 考 文 献

- 1) Andrus, R. K., Lovelock, J. E. & Smith, A. U.: Resuscitation and recovery of hypothermic, supercooled and frozen animals. The physiology of induced hypothermia. Nat. Res. Council, **451**: 125, 1956.
- 2) Andrus, R. K. & Smith, A. U.: Reanimation of adult rats from body temperatures between 0 and +2 C. J. Physiol., **128**: 446, 1955.
- 3) Björk, V. O.: An effective blood heat exchanger for deep hypothermia in association with extracorporeal circulation but excluding the oxygenator. J. Thoracic & Cardiovas. Surg., **40**: 237, 1960.
- 4) Björk, V. O. & Hultquist, G.: Contraindications to profound hypothermia in open-heart surgery. J. Thoracic & Cardiovas. Surg., **44**: 1, 1962.
- 5) Buchner, G.: Handbuch der Allgemeinen Pathologie. 4. Bd., Springer-Verlag, 569-668, 1957.
- 6) Fairfield, J.: Effects of cold on infant rats: Body temperatures, oxygen consumption, electro-

- cardiograms. *Am. J. Physiol.*, **155** : 355, 1948.
- 7) Field, J. 2d., Fuhrman, F. A. & Martin, A. W. : Effect of temperature on the oxygen consumption of brain tissue. *J. Neurophysiol.*, **7** : 117, 1944.
 - 8) Fuhrman, F. A. & Field, J. 2d. : Factors determining the metabolic rate of excised liver tissue. *Arch. Biochem.*, **6** : 337, 1945.
 - 9) Fuhrman, F. A. & Field, J. 2d. : Influence of temperature on the stimulation of oxygen consumption of isolated brain and kidney by 2-4 dinitrophenol. *J. Pharmacol.*, **75** : 58, 1942.
 - 10) Fuhrman, F. J., Fuhrman, F. A. & Field, J. 2d. : Metabolism of rat heart slices, with special reference to effects of temperature and anoxia. *Am. J. Physiol.*, **163** : 642, 1950.
 - 11) Greenfield, J. G. & Meyer, A. : Greenfield's neuropathology. 2d. edition, Arnold, 37-39, 1963.
 - 12) 林田健男, 永島能衛, 高石清行, 竹添和英, 坂本馬城, 大野孝, 井上清美, 田中大平, 佐治弘毅, 大原順三, 鈴木伊佐雄, 林進武, 梅本牧夫, 城所勳, 枝村道平, 高橋広次, 深谷慎三, 津崎滋, 河野茂雄, 飯塚裕, 傳頼全, 木島裕一, 篠原頼久, 近藤芳夫, 金鳳浩, 関喬一郎, 鈴木弘三, 保刈伸雄, 中島幹夫, 山川和彦, 河原井正俊, 佐藤修, 内田善敬, 後藤雅久, 荻原正士, 辻裕, 柿沼昭司, 岡本良夫, 石井好明, 鈴木啓之, 河合逸郎, 季相其 : 低温および低圧の外科的応用に関する研究. *麻酔*, **4** : 242, 1955.
 - 13) 林田健男, 永島能衛, 田中大平, 林進武, 枝村道平, 津崎滋, 竹添和英, 高橋広次, 河野茂雄, 井上清美, 保刈伸雄, 大津正一, 奥平雅彦 : 低体温とショックとの相関関係についての病理組織学および組織化学的実験研究. *麻酔*, **8** : 489, 1959.
 - 14) 飯塚敏男 : 胸部大動脈圧鉗の肝組織呼吸並びに組織像に及ぼす影響. 戸田教授追悼論文集 : 1419-1438, 1956.
 - 15) Knocker, P. : Effects of experimental hypothermia on vital organs. *Lancet*, **269** : 837, 1955.
 - 16) Kuwana, K. : Experimental and clinical studies on profound hypothermia. *Arch. Jap. Chir.*, **31** : 158, 1962.
 - 17) 西沢康男 : 急性腎不全の病理組織学的研究. *日外会誌*, **59** : 1335, 1958.
 - 18) 野村憲太郎 : 組織呼吸に対する温度の影響. *熊本医学*, **10** : 1189, 1934.
 - 19) Penrod, K. E. : Cardiac oxygenation during severe hypothermia in dog. *Am. J. Physiol.*, **164** : 79, 1951.
 - 20) Sarajas, H. S. S. : Evidence for heart damage in association with systemic hypothermia in dogs. *Am. Heart J.*, **51** : 298, 1956.
 - 21) 柴田章夫, 井阪三郎 : 化学の領域 増刊 13. 南江堂, 164-167, 1953.
 - 22) 清水健 : 低体温法直視下心臓内手術における血流遮断に関する研究, 第1編 : 脳組織呼吸及び脳還流血のpHの変化より見た脳血流遮断許容時間の検討. *日胸外会誌*, **10** : 566, 1962.
 - 23) Spencer, F. C. & Bahnson, H. T. : The present role of hypothermia in cardiac surgery. *Circulation*, **26** : 292, 1962.
 - 24) 高垣玄吉郎, 石川晋次 : 脳の糖質代謝とその意義, 蛋白質核酸酵素 (特集脳の生化学) **7** : 61, 1962.
 - 25) 高木丈一 : 細胞傷害の超微形態学. *日病会誌*, **53** : 17, 1961.
 - 26) Yamaki, R., Lesage, M. A., Lee, J. M. & Sealy, W. C. : Deep hypothermia in the rat : Studies on survival and tolerance to circulatory arrest. *Arch. Jap. Chir.*, **32** : 278, 1963.
 - 27) 山崎実 : 各種温度の犬脳脳諸中枢並びに諸臓器の組織呼吸に及ぼす影響について. *低温科学*, **8** : 153, 1951.

写真 附 図 説 明

- 附図1 大脳皮質神経細胞の空胞変性, Nissl小体減少 (循環停止40分, 早期死亡, Nissl染色).
- 附図2 大脳皮質神経細胞の萎縮, 神経線維間の浮腫 (循環停止60分, 長期生存, Hematoxylin Eosin染色).
- 附図3 大脳皮質神経細胞の Arzheimer's fibrillary degeneration様変化 (循環停止40分, 長期生存, Ht-Eos染色).
- 附図4 大脳核神経細胞の膨化, 崩壊 (循環停止40分, 早期死亡, Ht-Eos染色).
- 附図5 大脳核神経細胞の萎縮, Nissl小体は比較的保たれている (循環停止40分, 早期死亡, Nissl染色).
- 附図6 心筋間質の浮腫及び軽度の結合組織増生 (循環停止60分, 不完全回復, Ht-Eos染色).
- 附図7 心筋好酸性変性 (循環停止60分, 不完全回復, Ht-Eos染色).
- 附図8 心筋空胞変性 (循環停止10分, 早期死亡, Ht-Eos染色).
- 附図9 肝臓の暗細胞 (循環停止70分, 不完全回復, Ht-Eos染色).
- 附図10 肝細胞空胞変性 (循環停止40分, 長期生存, Ht-Eos染色).
- 附図11 同上, Sudan III染色, 脂肪陰性である.
- 附図12 肝臓内限局性小壊死巣 (循環停止40分, 不完全回復, Ht-Eos染色).
- 附図13 細尿管上皮の扁平萎縮及び糸球体の充盈 (循環停止70分, 不完全回復, Ht-Eos染色).
- 附図14 細尿管上皮の膨化変性, 崩壊 (循環停止60分, 不完全回復, Ht-Eos染色).
- 附図15 細尿管内円柱 (矢印, 循環停止50分, 不完全回復, Ht-Eos染色).
- 附図16 糸球体毛細血管内の赤血球阻塞 (矢印, 循環停止70分, 不完全回復, Ht-Eos染色).

