

岡山医学会雑誌

第70巻 11号 (757号)

昭和33年11月30日発行

616-089.5-031.81 : 612.58 : 612.453

人為低体温麻酔及び薬物冬眠麻酔下における 生体主要臓器の組織学的研究

第 1 編

人為低体温麻酔及び薬物冬眠麻酔下並びにCortisone, ACTH
投与下における副腎皮質の組織化学的研究

岡山大学医学部津田外科教室 (主任：津田誠次教授)

副 手 高 木 彬

〔昭和33年8月12日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒 言

第2章 実験方法

第1節 実験材料

第2節 本実験にて行つた低体温麻酔及び薬 物冬眠麻酔

第3節 標本の作成

第4節 組織化学的検索法

第3章 実験成績

第1節 予備実験成績

第2節 副腎重量の変化—小括

第3節 副腎皮質の組織化学的所見—小括

第4節 副腎皮質の組織学的所見 (H. E. 染色)

第4章 総括並びに考按

第5章 結 論

第1章 緒 言

1951年フランスの Laborit 及び Huguenard¹⁾²⁾ が Phenothiazine 系薬剤を用い、ストレスの条件下に大きな役割を演ずると考えられる自律神経系を遮断して、異常生体反応を抑制し、物質代謝の亢進を防ぐことを創案し、さらに全身冷却を加えて積極的に体温を下降せしめ、これを人為冬眠 Hibernation artificielle³⁾ として発表して以来、この方面の研究は広く行われ実験的にも臨床的にも急速な進歩を遂げたが、これと殆んど時を同じくして米国においても1948年 Mc Quiston⁴⁾⁵⁾ が心臓外科における低体

温の可能性を指摘し、続いて1950年 Bigelow⁶⁾⁷⁾, Swan¹⁰⁾¹²⁾ら, Lewis 及び Taufic¹³⁾ らが心臓外科領域において、主としてPentothal麻酔下の冷却による実験報告を行つており、これらは低体温麻酔 Induced Hypothermia と呼ばれて優れた成績をあげている。

しかしながら、その後全身冷却に対する批判¹⁴⁾ も起り、これを行わない薬物冬眠 Hibernation¹⁵⁾¹⁷⁾ Pharmacodynamique, Pharmakologische Hibernation が登場し、主として心臓外科以外の一般外科に用いられるようになった。かくの如くしてこれら麻酔法の出現により今迄困難とされていた新分野の開拓はめざましいものがあるが、これに伴う代謝⁹⁾¹⁸⁾,

呼吸¹⁹⁾, 循環²⁰⁾²¹⁾, その他全身の主要臓器²²⁾⁻²⁴⁾, 内分泌器²⁵⁾に及ぼす影響も次第に明らかにされ, 恒温動物における体温下降はその利点の反面, それ自体がストレスとして生体に無視しえざる影響を与え, 本法の適応には一定の限界のある事が次第に分つて来た。

周知の如く寒冷ストレスに対して最も重要な意義を有するものは副腎であり, これに関しては古くから Flexner & Grollman²⁶⁾1937, Dosne & Dalton²⁷⁾1941, Levine 1945²⁸⁾, Hemphill & Reiss²⁹⁾1947, その後 Robinson & Yoffey³⁰⁾1950, Bacchus³¹⁾1951 らの報告があつて, 各々寒冷に動物をさらし, その時に副腎皮質機能を組織学的にうかがっているが, 末だ上述の人為冬眠, 低体温麻酔及び薬物冬眠下における副腎皮質機能を組織化学的に検索したものはいくつか, その詳細も十分に解明せられていない。本論文においては Dempsey³²⁾1946 らの提唱した Ketosteroid の多角的証明法を用いて, 低体温麻酔及び薬物冬眠麻酔下における副腎皮質機能を実験的に追求し, もつて本麻酔法の基礎的問題を解明せんとした。さらにこれに Cortisone, ACTH を投与して各種麻酔下の副腎組織像をしらべ, これらホルモンの低体温耐性に及ぼす影響について検討を加えた。

第2章 実験方法

第1節 実験材料

実験動物として体重約 150 g の雄白鼠を用い, 食餌を一定にし, 環境による影響を少なくする為に実験に供する迄約 1 週間以上にわたつて飼育し, さらに温度の影響を考慮して気候の温暖な春秋の候を選び, 又日内変動を防ぐ為にほぼ同一時刻に実験を行った。

第2節 本実験にて行つた低体温麻酔及び薬物冬眠麻酔

A) 対照群として正常体温において, 全く無処置, 無麻酔の下に, あるいはラボナール (チオペンタルナトリウム, 田辺製薬) 注射麻酔後に瞬間的に致死せしめた (A群)。

B) 薬物冬眠群 正常体温の白鼠にラボナール体重 kg 当り 50 mg を腹腔内に, Chlorpromazine 及び塩酸プロメタジンを各体重 kg 当り 20 mg を皮下投与した (B群)。

C) 薬物冬眠冷却群及び再加温群 上記と同様にラボナール, Chlorpromazine 及び塩酸プロメタ

ジンを投与して室温に30分放置後, 4°C の氷水中に全身を浸漬して所要直腸温をえたのち水中よりとり出し, その後約40分して屠殺した (C₁ 群)。さらに数例については必要低体温をえたのち室温放置40分後に 37°C~40°C の温湯に浸漬して再加温を行い, 30分後, 2時間後, 4時間後にそれぞれ屠殺した (C₂ 群)。なお冷却に際して震えを生じたもの, あるいは麻酔不十分のものには適時少量のラボナールを追加投与した。冷却は最低直腸温 15°C に至るまで各段階に分けて行い, ほぼ 15°C, 20°C, 25°C, 30°C を目標とした。冷却につれて呼吸は次第に減少し, 毎分 6 以下の場合には酸素マスク (自家製) により酸素吸入及び人工呼吸を行つて呼吸を補助した。以下他群においても同様の処置を加えた。

D) 無麻酔冷却群 正常体温白鼠に何ら麻酔剤を投与することなしに 4°C の氷水中に浸漬したもので, 本群において発生した震えは無視し, 所要最低直腸温をえたのち約40分室温に放置して屠殺した (D群)。

E) ラボナール麻酔冷却群 ラボナール体重 kg 当り 50 mg を投与後30分して C₁ 群と同様に 4°C の氷水中に浸漬したもので (E₁ 群), このうち数例は再加温を行い (E₂ 群), 呼吸補助は前群と同様に処置した。

F) 肝切除再加温群 C群の方法に従つて薬物冬眠冷却を最低直腸温 15°C, 20°C, 25°C, まで行い, 必要低体温をえてから氷水より取出して直ちに開腹, 全肝の約 1 割に及ぶ肝の部分切除術を行い閉腹, その後約 1 時間 37°C 温湯に入れて再加温後に屠殺した (F₁ 群)。又ラボナール麻酔冷却下に肝切除術を上記と全く同様に施行した (F₂ 群)。因みに肝切除量は全肝重量の 5.5% より 15.1% に及んだ。

なお直腸温は小寒暖計を白鼠の直腸内に約 3 cm 挿入して測定し, 氷水中では顔面及び肛門部を水面上に挙上して保持した。

G) Cortisone 投与冷却群 対照としてシエロゾン (Cortisone, Schering, A. G. Berlin) 2.5 mg を皮下投与し, 6 時間後に屠殺, 次に冷却前

- | | | |
|----|----------------|-------------|
| イ) | 48時間及び24時間前に各々 | 2.5 mg/匹 |
| ロ) | 24 " 12 " | 各々 2.5 mg/匹 |
| ハ) | 6時間前に | 2.5 mg/匹 |
| ニ) | 2 " | 2.5 mg/匹 |
| ホ) | 30分前に | 2.5mg/匹 |

の如く Cortisone 投与時間を変えて実験を行い, ラボナール麻酔下に 4°C の氷水中に浸し, 全例直

腸温 20°C に達すれば冷却を止め、約 1 時間後に屠殺した。

薬物冬眠冷却群として 6 時間前に Cortisone 2.5 mg/匹を皮注射し、ラボナール麻酔、chlorpromazine、塩酸プロメタジン各々 20 mg/kg を投与して同様冷却を行った。

H) ACTH 投与冷却群 ACTH “第一” (N. V. オルガノン、オランダ) 1 mg 投与後 6 時間して屠殺したものを対照とし、ACTH の投与時間を種々変えて実験開始前

イ) 24 時間前及び 6 時間前各々 1 mg/匹

ロ) 2 時間前 1 mg/匹

ハ) 直腸温 20°C に冷却後 ACTH 1 mg/匹投与を行い、いずれもラボナール麻酔、あるいは薬物冬眠剤投与下に氷水浸漬して冷却を行い、室温放置 1 時間後に屠殺した。

第 3 節 標本の作成

動物はすべて瞬間的に開胸開腹し、臓器の摘出を行って致死せしめ、副腎は出来るだけ周囲組織を除去し左右別に化学天秤にて重量をはかり、その後直ちに 10% ホルマリンに浸けた。固定は 48 時間行い、後流水中で 1 時間水洗し、 15μ の厚さの凍結切片を作り下記方法により染色検鏡した。又他側の副腎はパラフィン包埋を行って Hematoxylin-Eosin 染色に供した。

第 4 節 組織化学的検索法

なるべく副腎中心部を用い、Dempsey³²⁾、Deane³³⁾等のいわゆる Ketosteroid³⁴⁾ 反応に準じ

- 1) Sudan III 染色
- 2) Schiff 氏染色
- 3) Schultz 氏 Cholesterol 反応
- 4) 無処置のまま複屈折性及び
- 5) 自動蛍光性を検し
- 6) アセトンで処理した後、複屈折性蛍光性の消失により、アセトン溶解性を検査して、副腎皮質内 Ketosteroid の消長をうかがった。

染色法は

- 1) Sudan III 染色 緒方の記載³⁵⁾によりカイザー氏液にて封入し、
- 2) Schiff 氏染色及び
- 3) Schultz 氏反応は、市川収の記載³⁶⁾に従い、共にグリセリン封入を行った。

4) 複屈折性及び

5) 自動蛍光性は、グリセリンで封入した無染色標本を偏光顕微鏡及び蛍光顕微鏡を用いて検査した。

6) アセトン溶解性、切片をアセトン液に入れ、密栓して 1 時間室温に放置後取出して水洗、グリセリンで封入して複屈折性及び自動蛍光性を検査した。

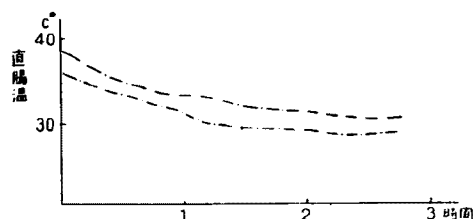
第 3 章 実験成績

第 1 節 予備実験成績

実験の条件を明らかにするために、体温 (直腸温)、呼吸数、その他一般所見について記載する。

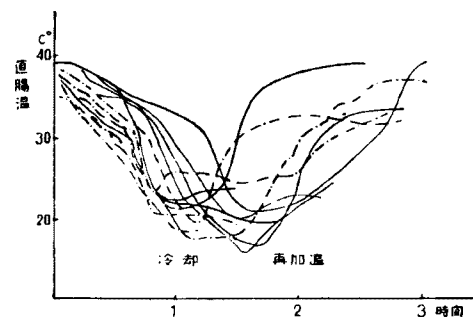
体温曲線：薬物冬眠剤の投与により体温の下降を来すことは既に周知の事であり、本実験においても第 1 図の如く観察したが、約 3 時間の間に直腸温は最低 28.6°C 迄下降した。冷却群では C. E 群の数例を無選択に選び出し第 2 図に示したが、明らか

第 1 図 B 群体温下降曲線



第 2 図 C, E 群体温下降曲線

鎖線：C 群 実線：E 群



に冬眠剤使用群に体温下降の著しいのを認める。次に冷却により直腸温が 30°C から 25°C 迄 5°C 下降するに要する時間 T (分) を体重 W (g) 当り比較してみると (Hypothermic Induction Time) 第 1 表の如く、図示すれば第 3 図の如くなる。これより薬物冬眠冷却群において体重当り体温下降時間は 0.06 を山にして集中しているが、ラボナール麻酔冷却群は 0.04 より 0.09 にわたり広く分布して前者に体温下降度の一様性を認める。Cortisone 及び ACTH 投与冷却群の体温下降曲線はその数例を第 4, 5 図に示したが、前者において薬物冬眠剤投与群の体温下降の著しき

第1表 C群薬物冬眠下低体温群

番 号	T (分)	W (瓦)	T/W
5.16	12'	180	0.067
1	12'	165	0.073
3	12' 30"	350	0.0357
9	10'	178	0.0560
11	7'	120	0.0585
12	6'	100	0.060
13	8'	100	0.080
15	7'	60	0.116
17	13'	280	0.0465
19	15'	265	0.0665
21	8'	125	0.0640
22	10'	145	0.0690
31	11'	145	0.076
39	10'	190	0.0525
41	7'	160	0.0439
40	10' 15"	170	0.0603

E群ラボナール麻酔後低体温群

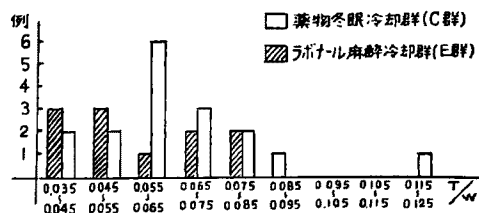
番 号	T (分)	W (瓦)	T/W
18	13'	300	0.0435
20	5'	120	0.0418
24	12'	152	0.0790
25	12'	150	0.0800
27	9'	130	0.0692
28	13'	145	0.0900
30	8'	160	0.0500
36	9'	150	0.0600
38	9'	210	0.0460
43	11'	235	0.0469
42	8'	195	0.0410
37	10'	140	0.0714

T: 直腸温30°Cより25°C迄下降に要した
時間(分)

W: 体重(瓦)

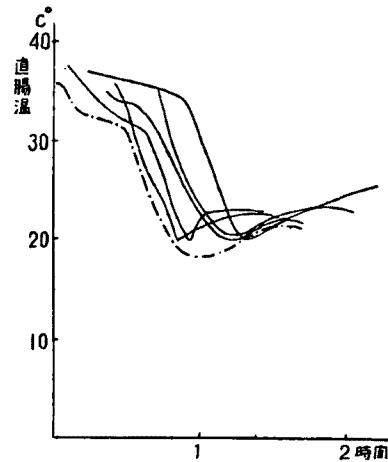
T/W: 体重当り体温下降速度

第 3 図



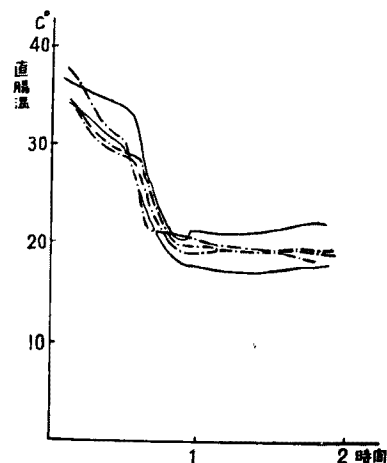
第4図 G群体温下降曲線

鎖線: 薬物冬眠剤使用 実線: ラボナール麻酔



第5図 H群体温下降曲線

鎖線: 薬物冬眠剤使用 実線: ラボナール麻酔



を認めるが、ACTH 投与冷却群ではその差は見出しがたい。

呼吸数: C, E 群における直腸温と呼吸数との関係は第6図に示す如く、各群とも直腸温の下降と共に呼吸数を減じ、 $24^{\circ}\text{C} \sim 18^{\circ}\text{C}$ 附近で呼吸停止を来した。再加温により $18^{\circ}\text{C} \sim 27^{\circ}\text{C}$ 頃より呼吸を始め、直腸温の上昇と共に漸次強盛となつた。ラボナール麻酔冷却時の呼吸状態は時に不整かつ個体差が強くあらわれ、之に反し薬物冬眠冷却群では常に各動物差が少く一様かつ整調であつた。なお Cortisone, ACTH 投与による呼吸の変化は特に認められなかつた。

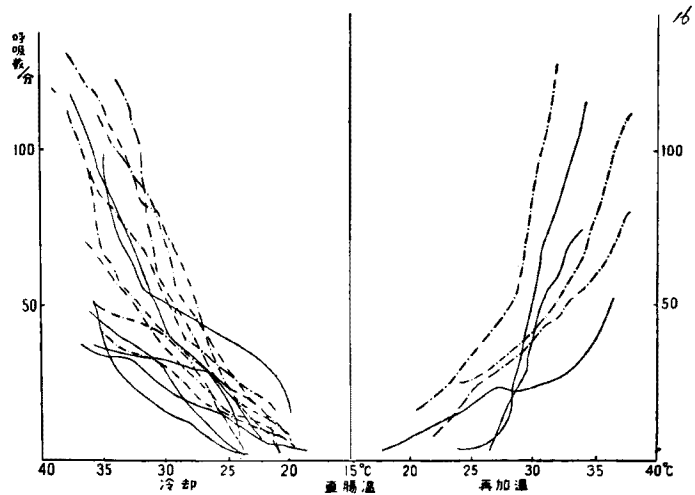
一般所見として冷却群においては口唇、四肢にチ

アノーゼを呈するものが多いが、薬物冬眠冷却群では一般に四肢末梢はバラ色を呈し、酸素吸入とあいまって全身状態は良好であつた。

第2節 副腎重量の変化

対照群及び各実験群における屠殺時副腎重量（体重 100 g 当り）を一括して表に示せば第2表の如くで、最低直腸温をもとにしてこの関係を図示すれば第7図の如くなる。もとより寒冷実験においては室温放置後に体温の下降をみる事多く（after-drop）、最低直腸温のみをもつて寒冷負荷をあらわすことは困難であるが、これよりその傾向をうかがうことが出来る。

第6図 C, E 群呼吸数曲線（鏢線：C 群，実線：E 群を表わす）



対照群における副腎重量は4例平均29.13mg（体重100g 当り）となり、左右別では右 13.62 mg, 左

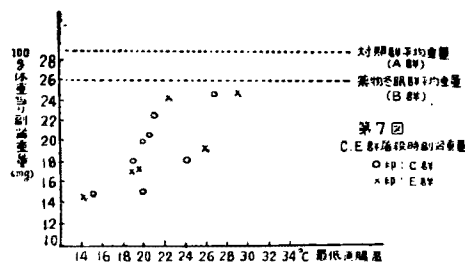
第2表 副腎重量 (mg)

種類	番号	体重	冷却時間	冷水により出た時の直腸温	最低直腸温	室温放置或いは再加温時間	副腎重量体重100g 当り		
							右	左	合計
対照群 (A 群)	5	110	/	/	/	/	18.18	20.00	38.18
	32	120	/	/	/	/	11.66	12.91	24.57
	33	150	/	/	/	/	11.00	13.66	24.66
	58	105	/	/	/	/	13.64	15.41	29.11
薬物冬眠群 (B 群)	23	140	/	/	18°	2°50'	8.57	9.64	18.21
	4	125	/	/	30.5°	3°	13.60	16.00	29.60
	14	100	/	/			12.00	15.00	27.00
	10	135	/	/	28°	5°	13.33	16.29	29.62
薬物冬眠冷却群 (C ₁ 群)	11	120	49'	15°	15°	37'	6.66	8.33	14.99
	19	265	38'	20.4°	19.8°	15'	7.17	7.92	15.09
	31	145	16'	19.7°	19°	40'	9.65	8.27	17.92
	8	225	30'	21°	21°	0	11.77	12.88	24.65
	516	180	17'	25°	24°	43'	8.88	9.17	18.05
	21	125	8'	25°	20.5°	23'	9.20	11.20	20.40
	22	145	5'	26°	21°	39'	10.34	11.03	21.37
その再加温群 (C ₂ 群)	2	165	13'	29°	26.9°	50'	11.71	13.0	24.70
	15	60	20'	21.5°	21.5°	1°12'	18.33	23.33	41.66
	13	100	14'	25°	25°	1°50'	9.00	13.00	22.00
	12	100	28'	22°	21°	2°35'	7.00	7.00	14.00
	17	280	21'	21°	20.5°	4°50'	5.17	6.60	11.77
無麻酔冷却群 (D 群)	35	110	7'	17°	17°	45'	11.36	13.60	24.66
	53	140	12'	17°	17°	55'	10.10	10.71	20.81
	34	140	5'	30.5°	29°	50'	7.85	8.57	16.42

ラボナール麻酔冷却群 (E ₁ 群)	36	150	36'	14°	14°	42'	7.33	7.33	14.66
	37	140	30'	19°	19°	40'	7.85	8.93	16.78
	25	150	12'	23°	19°	62'	8.00	9.33	17.33
	30	160	16'	23.6°	19°	36'	8.45	9.38	17.83
	20	120	8'	25°	22.5°	37'	10.83	13.33	24.16
	6	135	15'	26°	26°	42'	8.15	11.11	19.26
	7	140	13'	29°	29°	42'	12.12	12.85	24.97
	18	300	32'	19°	17°	2°13'	5.83	6.33	12.16
その再加温群 (E ₂ 群)	27	130	16'	20.5°	19.5°	2°45'	10.00	12.30	22.30
	28	145	14'	25°	23°	2°18'	10.34	11.38	21.71
	29	160				12°	19.37	20.94	40.31
肝切除再加温群 (薬物冬眠麻酔) (F ₁ 群)	40	170	52'	14.5°	14.5°	55'	7.35	9.41	16.76
	39	190	24'	20°	19°	50'	7.63	8.94	16.57
	41	160	13'	24°	23°	52'	7.18	8.75	15.93
肝切除再加温群 (ラボナール麻酔) (F ₂ 群)	43	230	40'	15°	15°	63'	5.50	5.95	11.45
	38	210	27'	20°	19.5°	66'	7.00	7.76	14.76
	42	195	19'	24.5°	22.8°	1°	6.60	7.17	13.77

第7図 C, E 群屠殺時副腎重量

○印: C 群 ×印: E 群



15.51 mg (いずれも体重 100 g 当り) となる。薬物冬眠麻酔では 4 例の平均 26.16 mg で対照群に比しやや減少している。薬物冬眠冷却群、ラボナール麻酔冷却群では、いずれも直腸温の低下するにつれて副腎重量は減少し、最低直腸温 15°C 付近では前者は 14.99 mg、後者は 14.66 mg まで減少している。この両麻酔法を比較してみると小動物、個体差、寒冷ストレスの量的測定は困難もあつて中には大きな幅をもつて変動している例もあつたが、概して薬物冬眠冷却群の方が副腎重量の減少が小である。再加温群については薬物冬眠冷却群では死亡例を除いて減少したが、ラボナール麻酔冷却後再加温群で 12 時間経過したものでは 40.31 mg (体重 100 g 当り) に達し副腎の肥大が認められた。肝切除再加温群でも両麻酔法下において副腎重量は減少していたが、両者の間ではラボナール麻酔冷却群の方が明らかに重量減少が大であつた。これを C₂, E₂ の同程度冷

却群と比較すると、室温放置時間の長い C₂, E₂ 群においてやや重量増大の傾向がみられたが、低体温中の肝臓切除による副腎重量の変化はあまり認められなかつた。

Cortisone 投与冷却群では、之を投与時間によつて表を作り (第 3 表)、副腎重量を比較してみると、同程度冷却でも前投薬時と実験時との間隔が短いもの程副腎重量の減少が少い。Cortisone を実験 6 時間前に投与し薬物冬眠下冷却を行つたものでは、副腎重量の減少は全くなく却つて増加の傾向を示している。

ACTH “第一” 投与冷却群の副腎重量は第 4 表に示す如く、対照として 6 時間前に 1 mg 投与したものは 22.0 mg (左右合計、体重 100 g 当り) に對して、ラボナール麻酔冷却群では投与時間の先のものの方が重量減少が大であり、薬物冬眠冷却群でもこの傾向が明らかに認められ、かつラボナール冷却群に比して重量減少が一層少い。

小 括

薬物冬眠、各種冷却法及び Cortisone, ACTH 投与冷却群で直腸温が 15°C 以下に達するものを取り出し、それらの副腎重量を一括してまとめてみると第 8 図の如くなり、薬物冬眠群において既にわずかに副腎重量の減少があり、これに冷却が加われば重量はさらに減少し、殊にこれがラボナール麻酔の時には一層減少が激しい。再加温ではラボナール冷却群において時間の経過と共に増量の傾向にある。

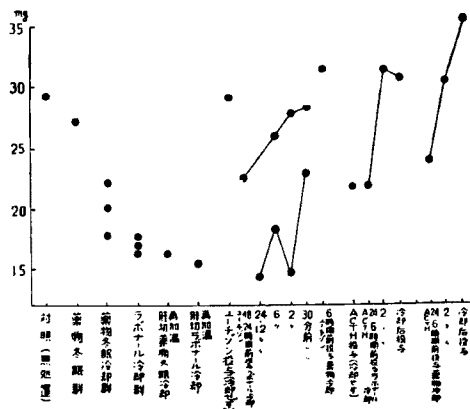
第 3 表 副 腎 重 量 (mg)

Cortisone 投 与 法	体重100g 当り副腎重量 mg			体重100g 当り副腎重量 mg		
	右	左	両 側	右	左	両 側
48, 24 時 間 前 投 与	11.1	11.6	22.7			
24, 12 時 間 前				6.8	7.9	14.7
6 時 間 前	12.2	13.8	26.0	8.3	10.0	18.3
2 時 間 前	12.6	15.2	27.8	6.8	8.6	15.4
3 0 分 前	13.2	14.1	28.3	10.0	13.0	23.0
薬物冬眠下6時間前投与	14.5	16.7	31.2			
対照 Cortisone 6時間前投与	13.9	15.2	29.1			
対照 無 処 置	13.6	15.5	29.1			

第 4 表 副 腎 重 量 (mg)

ACTH 投 与	法薬物冬眠麻酔 副腎重量(体重100g 当り mg)	ラボナール麻酔 副腎重量(体重100g 当り mg)
24.6時間前各々 1mg 投与	24.0	22.0
2 時 間 前 1mg 投 与	30.5	31.5
冷 却 後 投 与	35.3	29.4 (死亡)
対照 ACTH 6時間前1mg	22.0	
対照 無 処 置	29.1	

第 8 図 20°C 冷却群の屠殺時副腎重量



肝切除再加温群においてもこの関係は見出され、薬物冬眠群はそれのないものより減少が少い。Cortisone 群では6時間前に投与しただけの対照群で、ほぼ無処置平均例と同じ重量があるが、これに冷却を加える時には投与時間の先なるもの程減少し、薬物冬眠例ではかえつてやや増加している。ACTH 投与群では、6時間前に投与した対照例では重量がかなり減少するが、ラボナール麻酔下冷却群及び薬物冬眠下冷却群で2時間前に ACTH を投与したも

の及び冷却後投与したものには減少は認められない。なおこの両者を比較すれば薬物冬眠を行つた群の方が減少は少い。

第3節 副腎皮質の組織化学的所見

1) 対照群

Sudan III 染色 Sudan 好染性脂質は球状層において赤褐色に濃染する大小の顆粒として認められ、その直下は染色顆粒の殆んどない Sudanophobe Zone (Transitional Zone) があり、その内側には幅の広い束状層が存在する。この層の外半はさらに細かい顆粒が充満し (Spongy Zone)、比較的顆粒の少いや粗大な顆粒の散在する内層とに分かれる。しかしこの境は必ずしも明瞭でない。髄質と境する最内層の網状層は赤褐色の粗大顆粒があり、疎散で色調も球状層、束状層外層の赤褐色に比してやや鮮明な赤紅色のものが多し (写真1参照)。

Schiff 染色 球状層束状層に陽性物質が多量に存在し、以下網状層に向つて一定の傾斜をもつて減少し、網状層では殆んど陰性である。球状層と束状層との間には Schiff 反応陰性の層が存在している (写真2参照)。

Schultz 反応 球状層は中等度陽性、束状層は一樣に陽性を示すが、外層がやや増強している。網状

層では陰性である。

複屈折性物質 球状層に相当する部分に少量存在し、その内側に帯状に全く存在せぬ部があり、先の移行層に相当するものと考えられる。束状層外層には中等大のものがやや多量認められ、それは束状層内層において漸次減少している。網状層には比較的粗大なものが少数散在している。

螢光物質 球状層に中等度微細のもの、移行層と認められるものを越えて、束状層にはその外層に中等量存在する。内層、網状層には殆んど存在しない。

2) 薬物冬眠群

Sudan III染色 注射後室温放置1時間より5時間のものにおいて、球状層では顆粒正常あるいは軽度減少し、束状層は室温放置時間の長いもの程減少しかつ微細となり、網状層においても同様である(写真3参照)。

Schiff染色 球状層には陽性物質は正常あるいは軽度減少し、又幅のやや減少したものがあつたが、束状層は放置時間の延長と共に減少している(写真4参照)。

Schultz反応 各層とも変化は軽度であつたが、3時間放置のものの束状層には陽性物質が中等度に減少している。

複屈折物質 球状層に少～中等量の微細顆粒が存在し、束状層にも微細のもの、網状層には微細ないし粗大顆粒を散在性に中等量認める。

螢光物質 各層ともやや減少あるいは正常像を呈した。

3) 薬物冬眠冷却群及び再加温群

Sudan III染色 球状層においては正常あるいは軽度に減量したが、束状層においては寒冷の加わるにつれ全例に顆粒の減少を認め、網状層においてもこの傾向が認められる。再加温群では球状層は細い好脂顆粒層として残り、束状層、網状層においては高度に減少し冷却群の直腸温15°Cのものとはほぼ同じ所見を呈した。しかし再加温5時間の例においてSudan好染顆粒は殆んど正常近くまで増加しているのが見られた(写真5, 6, 7及び8参照)。

Schiff染色 球状層においては個体差はあるが、ほぼ中等量で正常線と考えられるものが約半数、その他のものに増加、減少を認める。束状層においては寒冷の進行、持続にれて減少の傾向が明らかに認められ、殊に束状層外層に著しい。網状層は殆んど全例陰性である。再加温では球状層に著変なく、束状層において室温放置時間の長いものにはほぼ対照例に

近い程度の陽性物質を認める。網状層は全く陰性である(写真9参照)。

Schultz反応 体温低下につれて束状層の陽性物質は減少し、再加温群においては一般に軽度減少の像を呈している。

複屈折物質 球状層の複屈折顆粒は軽度減少しているものが多く、束状層は体温低下につれて減少し、顆粒も一般に微細となり粗大顆粒が疎に散在している例もみられた。移行層は明瞭に認められぬものが多い。網状層も減少し微細である。再加温により束状層外層は微細顆粒激減し、内層と網状層にわずかに粗大顆粒を残した。

螢光物質 球状層はほぼ正常で低体温とあまり関係が認められない。束状層外層に軽度減少し、内層及び網状層は全く陰性である。再加温群では室温放置1時間余の死亡例の束状層に中等度減少を認める。

4) 無麻醉冷却群

Sudan III染色 球状層に著変なく束状層では最低直腸温17°Cのものに高度、29°Cのものに軽度減少をみる。網状層にもこの傾向がみられる。移行層は明らかに認められない(写真10参照)。

Schiff染色 束状層において17°C迄冷却したものに高度に陽性物質の減少をみる。

Schultz反応 Schiff染色とほぼ同様の所見がえられた。

複屈折物質 最低直腸温29°Cのものでは束状層の外層に多量の微細顆粒を認め内層に少量、網状層に向うに従い減少しているが、17°Cのものでは束状層の顆粒中等度～高度に減少し、粗大顆粒を点々と残すのみである。

螢光物質 球状層は正常、束状層は全例とも減少し、網状層に全く螢光物質を認めない。

5) ラボナール麻醉冷却群

Sudan III染色 球状層は低体温と大きな関係は認められないようで、軽度減少ないし正常像であり、変化は主として束状層にあらわれ、いずれも直腸温の下降と共に好脂顆粒は減少し微細となつている。再加温群では球状層は全く消失している例もあるが、一般に正常像を示すもの多く、これに反し束状層では外層に微細顆粒が存し、室温放置、再加温時間の長いものに軽度減少し、又同程度冷却群に比しかなり増加しているものもあつた。しかし3時間ないし12時間放置のものでは殆んど顆粒を認めない。網状層も時間の経過と共に減少し、3時間以後のものでは全く陰性である。一般に顆粒は微細であるが、そ

の中に粗大なものが混在している。低温のものでは移行層は見られない(写真 11, 12 参照)。

Schiff 染色 束状層では低体温の度の進むにつれて内層より次第に陽性物質を減じ、最低直腸温 19°C のものでは外層にのみわずかに陽性であるに過ぎない。網状層は 1 例を除いてすべて陰性で、球状層には著変を認めない。再加温でも球状層は一般に著変なく、束状層では全例に軽度の減少を認め、網状層は陰性である。同程度冷却群に比し陽性物質の減少は少ない。

Schultz 反応 直腸温 25°C 以下の全例の束状層に軽度減少を認め、再加温でも 12 時間室温放置群の中等度減少の外はすべて軽度に減少している。

複屈折物質 球状層に変化なく、束状層において正常あるいは軽度減少を認め、顆粒は冷却につれて粗大より微細なものとなり、移行層は低温のものでは認めにくい。再加温では各層とも減少が著しい。

螢光物質 低体温のもの程束状層の螢光物質の減少が著しく、球状層、網状層には変化は認められない。再加温では室温放置 3 時間のものにやや減少、その他はほぼ正常近く螢光物質が存在している。

6) 肝切除再加温群

薬物冬眠冷却後再加温 (F₁) とラボナール麻酔冷却後再加温 (F₂) とを行つたが、

Südan III 染色 F₁, F₂ 群とも低体温のもの程束状層の好脂顆粒は減少の傾向にあり、両者とも 19°C のものが最も著明である。球状層は正常あるいは軽度減少、網状層も同様である。

Schiff 染色 Südan III 染色と同様に低体温のもの程減少を認めるが、F₁ 群の方がやや減少が大の様である。

Schultz 反応 F₁ F₂ 群の間に特に相違はなく、15°C のもので束状層に陽性物質の軽度の減少が認められる。

複屈折物質 F₁ F₂ 群とも低体温のもの程束状層の顆粒の減少と微細化、粗大顆粒の消失が認められる。

螢光物質 両群とも球状層はほぼ正常、束状層の螢光物質の漸減がある。

7) Cortisone 投与冷却群

対照として 6 時間前に 2.5 mg の Cortisone を投与したものは、Südan III 染色で球状層から束状層の外層約 1/3 にかけて中等度に好脂顆粒が存在し内層に向い漸次減少している。Schiff 染色では球状層に中等度、束状層では外層 1/3 の範囲に少量

陽性物質が認められる。

次に Cortisone を 48, 24 時間前に投与したものと及び 24, 12 時間前に投与し冷却したものでは、Südan III 染色で皮質三層はほぼ正常像を呈し可染色物質の減少は見られない。6 時間前 2.5 mg 投与群では束状層に軽度減少、2 時間前～30 分前投与群では顆粒微細で減少は認められない(写真 13 参照)。

Schiff 染色では各例とも著変なく、すべて束状層の減少は軽度で投与時間による一定の傾向を見出す事は難かしい。

Schultz 反応、複屈折、自動螢光性を検するに、Cortisone 投与時間による変化は少ないが、他群に比して殊に Schultz 反応において Cortisone 投与各例とも球状層、束状層とも中等量でほぼ正常像を呈するものが多かった。

8) ACTH 投与冷却群

対照として ACTH を 1 mg/匹投与したものでは Südan III 染色で球状層が中等度に染り、束状層は殆んど染らず、網状層も全く染色されていない(写真 14 参照)。

次にラボナール投与冷却群では Südan III 染色において ACTH の前投与 6 時間、2 時間のものでは、束状層でかなり減少しているが、冷却後投与したものでは、束状層の外層 1/2 の範囲に多く染色され内層に行くに従い漸減している。球、網状層に著変はない(写真 15 参照)。

Schiff 染色でも束状層において 6 時間前のもの高度に減少、2 時間前のもの中等度に減少し、冷却後投与したものでは軽度に減少している。球、網状層ともに著変はない。

これに薬物冬眠剤を投与して冷却したものでは、Südan III 染色で 6 時間前及び 2 時間前に投与したものでは、束状層で高度に均等に減少し、冷却後投与したものでも減少して少量しか染色されていない。Schiff 染色でも投与時間にかかわらず束状層ではかなり高度に減少している。しかし両染色とも球状層、網状層では軽度減少から正常像まで可染され変化は認められない(写真 16 参照)。

小 括

副腎皮質の組織化学的所見を総括すると、Chlorpromazine, 塩酸プロメタジン各々 20 mg/kg 投与したものにおいて(薬物冬眠群 B)、室温放置時間の長いもの程、従つて体温下降の著しいものに束状層、網状層の Ketosteroid の軽度減少を認め、球

状層は死亡例を除きほぼ正常である。

一般に低体温（冷却）において変化は主として束状層と網状層にあらわれ、低体温と共に顆粒微細となり最低直腸温 15°C のものでは Ketosteroid は殆んど認められないまでに減少する。移行層も消失する。球状層の変化は一定しない。無麻酔（D）、ラボナル麻酔（E₁）、薬物冬眠（C₁）群では、前者に変化が最も強いが、後二者でも同様の所見を得る。後二者の間における組織像では Ketosteroid の消長に差異を認めないが、後者（C₁）の方がやや個体差が小さい。

再加温においては軽度減少を示すものが多いが、1時間の再加温又は室温放置12時間で束状層の Ketosteroid のかなりの減少を示した。薬物冬眠冷却群（C₂）でも放置時間の長いものに軽度減少が認められる。

肝切除再加温群では低体温中に一定の肝切除術を行いその後加温したものであるが、ラボナルと薬物冬眠剤投与、又 C₂、E₂ 群の同程度冷却後再加温したものと比較して、それらの間に著差を認めず、最低直腸温の低いものの方が Ketosteroid の減少は一般に大である。人体に換算してかなりの侵襲である肝切除術も、このような低体温下では組織学的所見に差異を来さないといえる。

Cortisone 投与冷却による所見は諸染色を総括して投与時間による変化を特に認めるとはいえない。しかし直腸温 20°C まで冷却したにかかわらず他群に比し一般に変化が極めて軽度である。

ACTH 1 mg 投与冷却では束状層に強い Ketosteroid の脱出を認めたが、冷却後投与したものでは脱出は軽度で ACTH の影響は強くあらわれていない。

第4節 副腎皮質の組織学的所見（H. E. 染色）

1) 対照群

白鼠雄の副腎皮質は3層より成り被膜下最外層に球状層、次いで束状層、網状層が内方に向つて存在する。球状層はやや大きな細胞が数ヶ～10数ヶ集つて糸球を構成し、それらの細胞境界はやや不明瞭で中に丸い大きな核が存在している。球状層と束状層との間には扁平な圧縮されたような細胞より成る移行層が認められ、そのため球状層と束状層とははっきり区別することが出来る。束状層は索状または束状に細胞が配列した層で、類楕円形の核と大きな胞形質を有する細胞が並んでいる。最内層の網状層は

細胞が網状に配列し大きな類洞腔が認められる。

2) 薬物冬眠群

皮質3層ともほぼ対照群と変わりなく、網状層にはごく軽度の毛細管拡張がある。しかし死亡例においては各層に鬱血像を認める。出血や細胞の変性等は見られない。

3) 薬物冬眠冷却群

体温降下につれてほぼ直腸温 22°C 位のものより皮質毛細血管の鬱血像が次第に著明となり、さらに最低直腸温 15°C に達するものでは、強い鬱血の外に中等度の出血像を皮質全層にみる。組織の破壊により間質にそうて実質内にびまん性出血を来している。炎症性の反応はなく遊走細胞も認められない。なお最低直腸温 20.5°C のものにも鬱血と軽度の出血があり、血管の透過性亢進によると考えられる滲出像を認める。実質細胞の変性は認めないが、Lpoid のぬけたあとを多くみる。

再加温群においては全例3層ともに軽度ないし中等度の毛細血管の鬱血像を認めるが、特にこの群では被膜下殆んど全周にわたつて鬱血が存在する。死亡例には常に皮質出血が認められる（写真17, 18参照）。

4) 無麻酔冷却群

29°C 冷却のものでは各層とも変化は著明でないが、 17°C まで冷却したものでは束状層の比較的大きな血管が拡大しその中に赤血球を多量にみる。球状層の細胞はうすくなり、束状層の細胞は各々解離し細胞間隙に浮腫をみる。又細胞の実質変性像を認める。移行層は不明瞭である（写真19参照）。

5) ラボナル麻酔冷却群

最低直腸温 18°C のものの球状層に一部出血を認め、又軽度の核濃縮、核融解等の変性像を認める。再加温群では全例に被膜下、束状層、網状層に部分的出血を認める。

6) 肝切除再加温群

冬眠剤を用いたもの（F₁）では低体温においても変化少く軽度の鬱血を認め、直腸温 20°C のものでも出血をみないに反し、ラボナル麻酔冷却群（F₂）では血管の強い拡張があり、殊に球状層に強く、又部分的にはここから周囲組織内に中等度に出血し、 22.8°C まで冷却したものにも主に束状層に出血像が認められる。

7) Cortisone 投与冷却群

対照とし6時間前に2.5 mg 投与したものでは、副腎皮質に出血像なく小空胞（Lipoid のぬけた所）

が球状層から束状層外層 $1/2$ の範囲に多い。毛細管の鬱血も殆んど認められない。これに冷却を加えるに各例とも大きな静脈管の鬱血を軽度認め、毛細血管の鬱血は殆んどなく、まして出血の認められた例はない。細胞変性像も認められないが、Lipoid の抜けたあとが比較的多く見られ、一般に副腎皮質は殆んど正常像と変わりはない。これに薬物冬眠剤を併用したもので血管に著変なく Lipoid 量もそう多く認められない。

8) ACTH 投与冷却群

対照として ACTH 6 時間前投与のものでは、一部に小静脈の拡大を認めたに過ぎない。Lipoid は球状層、束状層に多くぬけているのを認める。

冷却群ではラボナル冷却群、薬物冬眠冷却群でも血管系に著変はなく、小空胞の存在することより球状層、束状層にかなりの Lipoid の存在が知られる。細胞の実質変性、白血球浸潤など認められない。

一般に ACTH 投与群においては Cortisone 投与群と同様に H. E. 染色上副腎皮質の変化は非常に少く、これら薬物の前処置には相当の保護作用のあることが知られる。

第4章 総括並びに考按

近時組織化学の進歩に伴って副腎皮質機能を組織化学的方法によつて解明せんとする試みが盛となつて来た。即ち Sudan III を始めとする各種の脂肪染色、Cholesterol や Ketosteroid あるいはビタミン C 等を証明する組織化学的方法によつて副腎皮質におけるホルモンの動態を直接あるいは間接に証明し、これにより細胞機能、副腎皮質機能を論ずるようになって来た。

さて副腎が始めて組織化学的研究の対象に上つたのは皮質においては 1846 年 Simon 等が脂肪顆粒の存在を認めて以来、脂肪殊にその Lipoid と皮質機能との相関係は全く密接不可分なることが多くの事実によつて証明されてきた³⁸⁾。

かく Lipoid は皮質機能の消長という点において重要な意義を持つものであるが、その後の副腎皮質ホルモン化学の輝やかしい発展、すなわち Reichstein, Kendall らの有効皮質ホルモンの結晶化の成功、その化学構造式の決定により少くとも有効な皮質ホルモンはすべて Ketosteroid の領域に入る事が明らかにされ、ここにおいて組織化学の対象は従来の広い意味の脂質からさらに Cholesterol などの Lipoid に、そして遂に Lipoid 顆粒を溶媒

として皮質中に存在する Ketosteroid ホルモンへと向けられ、副腎皮質機能の形態学的検索の目標は著しくホルモン自体の証明に近づいて来たのである。

先ず Bennett³⁹⁾⁴⁰⁾ (1939, 1940) は皮質ホルモンの Keton 基に注目して皮質中の Ketosteroid の検索を行い、1946 年 Dempsey³²⁾ は Bennett 以来の諸家のいろいろの検索法に検討を加え、これらを整理統合して系統的多角的検索法を提唱した。

すなわち彼によると Aceton に溶解、Sudan 色素に染色され、Schiff の Plasmal 反応に陽性で、自動蛍光を放ち、かつ複屈折性を有する顆粒は必ず Ketosteroid を含有するもので、逆にこれらの反応にことごとく陽性のものは Ketosteroid 以外にはないとした。この方法によつて副腎皮質機能の研究を創期的に行つたのは Deane⁴¹⁾⁴²⁾ 一派であるが、彼はこの方法が副腎皮質機能の消長を裏づけるものとし、橋³⁴⁾ もこの系統的 Ketosteroid 証明法は従来のいかなる組織化学的検索法よりも副腎皮質機能をうかがう点においては、はるかに優れたものであると考えている。

1914 年 Elliott⁴³⁾ は副腎摘出動物が正常動物に比して体温保持の困難なことを見、その後副腎皮質に対する寒冷の影響については Flexner & Grollman²⁶⁾ (1939), Dosned Dalton²⁷⁾ (1941), Levine²⁸⁾ (1945), Hemphill & Reiss²⁹⁾ (1947) らの多数の報告があるが、未だ一致した結論を出していない。すなわち Dosned Dalton (1941) は白鼠について寒冷 (-3°C) に 1 時間暴露し Osmophilic Material が減少しているのを報告し、Flexner & Grollman は比較的中等度の寒冷 (10°C) に 1 時間半さらして白鼠の副腎皮質中に Osmophilic Material が増加しているのを認めている。Knocker²²⁾ (1956) は 30 匹の犬を用いて 4°C の氷水に浸漬して 25°C まで冷却し 2 時間半の低体温後の変化を Sudan 染色により追求し、副腎皮質の好脂性物質は非常に増量し殊に網状層に著しいと述べている。しかしながら 1950 年 Robinson & Yoffey³⁰⁾ は 176 匹の雄白鼠を用い副腎皮質に及ぼす寒冷及びアドレナリンの影響をしらべ之を組織化学的に検討しているが、 0°C の寒冷暴露 5 分にしてすでに皮質の網状層及び束状層より Cholesterol が脱出減少し、以後 48 時間において最も減少したと述べている。この所見は Bacchus³¹⁾ (1951) によつても支持され、彼は $0^{\circ}\text{C} \sim 4^{\circ}\text{C}$ の寒冷に 1 時間おいて後屠殺し副腎皮質に Cholesterol 及びアスコルビン酸が減量しているのを報告している。私の実験に

においては雄白鼠を4°Cの氷水中に没したものであるが、各冷却群においていずれも組織化学的に副腎皮質内 Cholesterol は非常に減少し、その寒冷負荷が加わるにつれて減量の度が増大して行くのを明らかに認めることが出来た。

1947年 Long⁴⁴⁾は副腎皮質には2つの化学物質がありこれは Cholesterol とアスコルビン酸でいずれも副腎皮質の代謝及び分泌活動に関係していると述べ、Cholesterol は Pregnandiol 形成に必要であるという所見 (Bloch⁴⁵⁾, 1945) にもとづいて、これは皮質ホルモンの前段階物質であろうと考えた。これは Yoffey & Baxter⁴⁶⁾ (1949), Robinson & Yoffey³⁰⁾ (1950), Bergner & Deane⁴²⁾ (1948), Bacchus⁴⁷⁾ (1950) らの皮質ホルモンの生産の増加を必要とする時には、副腎皮質の Cholesterol は涸渇を来すという所見によつてよく支持されている。これより私の実験をみると、直腸温下降に際して副腎ホルモンが多量に動員される事が分る。

1950年 Selye⁴⁸⁾はストレスの加わった動物は3つの形で之に反応し、それを次のように分けている。すなわち General adaptation syndrom において

1) alarm reaction stage

2) resistance

3) exhaustion である。彼の説を適用するならば、Robinson の5分～3時間～48時間内の寒冷は彼も述べている如く、alarm reaction に相当するであろうし、私の冷却群の Sudan 顆粒の微細化、束状層よりの減少あるいは消失はすべて alarm reaction 時における副腎皮質機能亢進像に一致するものと言えよう⁴⁹⁾⁵⁰⁾。しかし極度の超低温、再加温の延長時、死亡時に見られた Sudan III 顆粒の全般的減少は副腎皮質機能の不全又は低下を示すものと解される⁵¹⁾。

副腎皮質重量に関しては寒冷負荷が加わり直腸温の下降につれて Ketosteroid の減少と共に重量が減少している。Bacchus 及び Selye の記載よりすれば、増大の傾向を示すべきと考えられるが、私の実験においてラボナール麻酔冷却後12時間にわたり再加温したものでは明らかに副腎重量の増大を来している事より、私の実験が Cholesterol 放出の急なるあまり、副腎増大にはごく短時間のものではあつた事に起因するのではないと思われる。

薬物冬眠剤の副腎皮質に及ぼす影響については、私の実験において単にこれのみでも軽度の Ketosteroid の減少を認めるが、さらに薬物冬眠冷却法に

においては、寒冷侵襲が次第に加わり直腸温が下降するにつれてその脱出が激しくなり、これをほぼ同程度の寒冷ストレスと考えられるラボナール麻酔冷却群と比較すれば、寒冷ストレスの大小を規定することの困難のためか、そこに明らかな差を見出す事はむづかしかった。しかし無麻酔冷却群と比較すればその差異は著しく、ここに麻酔剤の効果を充分認めうる。又その重量より検討する時には、薬物冬眠冷却群に重量減少のやや少きを見ることが出来、薬物冬眠剤の作用の一端をうかがう。藤本⁵²⁾⁵³⁾は Sayer 氏法により白鼠の左右副腎中のアスコルビン酸減少率を測定し、Chlorpromazine 注射後1～4時間においては加えられた侵襲に対して副腎アスコルビン酸量は殆んど減少しなかつた事を報告しているが、Cholesterol がアスコルビン酸の消長と平行する事を考えるならば³¹⁾、薬物冬眠時においてストレスが非常に抑制されて生体に受取られることが分る。こうした Chlorpromazine の作用については Laborit⁵⁴⁾は Chlorpromazine は自律神経上位中枢のうち交感神経性の部分に抑制的に作用してストレスに対抗し、下垂体前葉からの ACTH の産生がまたげられるといい、Castaing⁵⁵⁾らも Chlorpromazine の投与は薬物による下垂体別出 Hypophysectomie medicamentouse であると言っている、しかしこれについては Nasmyth⁵⁶⁾は demedullated-rat で Chlorpromazine を投与して Histamine 注入ストレスによる副腎アスコルビン酸の減少は抑制されない事を述べ、Cheymol⁵⁶⁾も Chlorpromazine の作用は初期にはむしろ ACTH の産生がやや増加している像がみられるといい、同様の結果を Georges⁵⁶⁾等も見ている。しかしながら白鼠の流血中の好酸球数に及ぼす影響よりすれば Chlorpromazine 剤による薬物冬眠では手術後の好酸球数減少は著しくないという報告²⁵⁾⁵⁶⁾もある。かくの如くこの種の研究は多くあるが未だ仲々一致した結論はえられていない。ともあれ薬物冬眠剤使用下における一般所見の好転、呼吸循環系に対する安定効果は見のがすわけには行かない。

再加温については多くの問題がここに存在し、寒冷負荷に対する可逆、不可逆の問題、実施上のテクニックとしての急速加温、緩徐加温の問題があり⁵⁶⁾⁵⁷⁾、私の実験においても仲々一定しないが、加温時間の長いものにおいて Cholesterol のやや回復の像を見、同程度冷却群に比して増量を来した例がある。ラボナール麻酔群においては副腎重量も再加

温後の時間の経過に従って冷却時の減少状態より漸次増量の傾向を示している。しかし薬物冬眠冷却群の再加温後30分～1時間のものに死亡例を出し、その Sudan 染色において高度の Sudan 顆粒の減少をみているのは注意すべき所見で、再加温も低体温動物においてはかなりの侵襲となることが推測される。

さらに私はラボナール、薬物冬眠冷却麻酔下下手術的侵襲を加え、これが生体にかける負荷となるか、さらに両麻酔法を比較検討してみたが、得られた成績は両麻酔法とも低体温につれて Ketosteroid の脱出は大となり副腎重量も次第に減量していくが、薬物冬眠群に減量やや少く、ここに薬物冬眠の効果を再び見ることが出来る。又前述の冷却再加温群 (C₂, E₂ 群の同程度のもの) と比較する場合に、薬物冬眠下肝切除群では殆んど重量に変化なく手術侵襲を考慮しえないに反し、ラボナール麻酔下肝切除群ではその非切除群に比しやや減少しており、低体温状態、それに加えて薬物冬眠状態が手術による侵襲を減弱せしめている事を示すものと考えられる。なお藤本⁵²⁾も Sayer 氏法により白鼠副腎中アスコルビン酸減少率より低体温状態が手術による侵襲を著しく減少せしめる事をみている。

Cortisone 投与群においては前投与時間の実験に近接するもの程副腎重量の減少が少く、他群に比し同程度の冷却にかかわらず減少が少い。又組織化学的にも直腸温 20°C まで冷却した場合に束状層の変化は他群に比し軽度で、これより Cortisone 投与は冷却による副腎重量の減少、Ketosteroid の脱出を抑制し得、ひいては副腎皮質の庇護的作用を有するものと考えられる。

ACTH 投与に関しては正常白鼠に ACTH 腹腔内又は皮下投与後、副腎皮質の好脂物質の潤濁を来すには1～3時間が必要という報告⁵³⁾があるが、私の実験において6時間前1mg投与した対照群において束状層に中等度の Ketosteroid の脱出を見ている。冷却群においてはいずれもほぼこれと同程度に減少し、これより低体温の影響を知ることは難かしい。

次に H. E. 染色標本により副腎皮質の組織学的所見を特に循環障害と実質細胞の退行性変化について観察したが、その中前者については毛細血管の拡張、鬱血、出血、浮腫、後者では細胞解離、皮質細胞の核濃縮、核消失、原形質の崩壊、虚脱像などが認められ、これらに注目して検索を行つたものであるが、

薬物冬眠群においてすでに軽度の鬱血があり、これに冷却が加わるにつれ鬱血は増強しさらに出血像をみるようになる。この所見はラボナール、薬物冬眠両群の17°C～20°C (直腸温) 冷却において特に認められたもので、死亡例については常に皮質出血がみられた。この所見は決してゆるがせに出来ない。1956年田口⁵⁹⁾らは復温後原因不明の死を遂げた数例の剖検例において副腎皮質のびまん性出血と部分的細胞変性を見たことを指摘している。しかし実験的に無麻酔冷却群において鬱血、出血像と細胞間隙の浮腫、細胞の変性像を見、之は Muirhead⁶⁰⁾らも指摘している所であるが、薬物冬眠冷却群においては直腸温 22°C 程度まで殆んど変化を来さない。Courvoisier⁵⁵⁾らによると Chlorpromazine は毛細血管の透過性に対する抑制作用が著しく又 Halpern⁵⁵⁾らにより浮腫も抑制されるといわれているが、一般に薬物冬眠例に渗出像をみることは少なかつたにかかわらず、1例 20.5°C まで冷却したものに血管の透過性の高まつた所見をみたのは、Moon⁶¹⁾らも述べている如く実験操作中の酸素不足に由来したものであるとも言えるかも知れない。再加温過程においてはいずれも 20°C まで冷却後加温した薬物冬眠群では一般に鬱血を主とし出血を見ないに反し、ラボナール麻酔群では出血を認めることより、薬物冬眠群の循環系に対する良効果をよく見ることが出来る。皮質循環系に関して桑原¹⁵⁾もパセドウクリーゼ、熱傷ショックにおいて、薬物冬眠下における副腎皮質の所見を記載しているがいずれも本実験に左祖するものである。

実質細胞に与える変化としては無麻酔冷却群は前述したが、ラボナール麻酔群でも 18°C 附近の低体温のものに軽度の核変性を認めた。

薬物冬眠群、Cortisone、ACTH 投与群では非常に変化が少く、後2者では循環系にも、実質細胞にも殆んど変化を認めることが出来ない。Frank et al.⁶²⁾によると不可逆性出血ショック犬において Cortisone、ACTH 投与の無効を報じ、細胞損傷と出血がしばしば起り、多形核白血球の浸潤を来したと記載しているが、私の実験ではこれらを認めなかつた。

最後に本実験において死亡例に出血像を認めたことは器質的変化が復温過程後にまで残り、これが生体に重大な影響を及ぼし死亡したものと考えられ、Cortisone、ACTH 投与群に出血、変性などの変化が全く見られなかつた事は、田口⁵⁹⁾らが臨床的に

Cortisone 投与を行つて好結果をえた事実とあいまつて意義ある所見と考える。

第5章 結 論

1) 成熟雄白鼠を使用し、氷水冷却、ラボナール麻酔下冷却、Phenothiazine 系薬物冬眠麻酔下冷却及び再加温、手術的操作、さらに Cortison, ACTH を投与し、Dempsey ら (1946) の提唱した Ketosteroid の多角的証明法を用いて副腎皮質の組織化学的検索を行つた。

2) 薬物冬眠麻酔下の白鼠は個体差を失い、その呼吸、循環、体温下降状態は一様に安定したものがえられた。

3) 冷却負荷により副腎皮質束状層、網状層の Ketosteroid の脱出が著明となり、直腸温 15°C に冷却したものでは殆んど Ketosteroid を証明しない。

4) 薬物冬眠剤 20 mg/kg 投与で体温下降と軽度の Ketosteroid の減少、顆粒の微細化を認め、さらに薬物冬眠、ラボナール麻酔両冷却群においてこの傾向は一層著明となるが、組織化学的所見で両者の間に差異を見出し難い。しかし無麻酔冷却群に比しその程度は軽い。再加温においては顆粒の減少あるいは軽度回復が見られ一定しがたいことより、この間の機転の複雑性を推測しうる。

5) 低体温中肝臓部分切除術を附加し、低体温法、薬物冬眠法が手術的侵襲を軽減せしめうることを見た。

6) 屠殺時の副腎重量は薬物冬眠群、薬物冬眠冷却群ラボナール麻酔冷却群の順に減少が大で、再加温12時間に及ぶものでは副腎重量はかえつて増大した。

7) 組織学的に体温下降により副腎皮質に循環障害が起り寒冷負荷の増大と共に増強し、直腸温 20.5°C のものにおいて出血像を認めたが、薬物冬眠下冷却群においてはこれらの変化が軽微に止まり、無麻酔冷却群などに見られた実質変性は認められない。再加温過程を経たものでは毎常何らかの循環器障害を見る。

8) Cortisone の投与によつて冷却による副腎重量の減少を阻止しえ、組織学的に Cortisone, ACTH の使用は薬物冬眠剤使用の有無にかかわらず副腎皮質の変化の発現を減少せしめ、これら薬剤の前処置に相当の保護作用のある事を知る。

稿を終るにのぞみ、御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師津田教授ならびに砂田助教授に深謝し、検鏡に当り種々御協力を頂いた本学病理学教室栗井助手に謝意を表する。

文

- 1) Laborit, H. (山口訳) 侵襲に対する生体反応とショック人工冬眠療法の原理と応用, 最新医学社, 昭31.
- 2) Laborit, H. et. P. Huguenardt: (内蘭訳) 人工冬眠療法の実際, 金芳堂, 昭30.
- 3) 田口一美他: 最新医学, 11 (2) 469, 1956.
- 4) Mc Quiston, W. O. Anesthesiol. 10, 590, 1950.
- 5) Mc Quiston, W. C. Arch. Surg. 61, 892, 1950.
- 6) Bigelow, W. G. et al: Ann. Surg. 132, 531, 1950.
- 7) Bigelow, W. G. et al: Ann. Surg. 132, 849, 1950.
- 8) Bigelow, W. G. et al: J. Thorac. Surg. 28, 463, 1954.
- 9) Bigelow, W. G. et al: Am. J. Physiol. 160,

献

- 125, 1950.
- 10) Swan, H. et al: Ann. Surg. 142, 382, 1955.
- 11) Swan, H. et al: Ann. Surg. 138, 360, 1953.
- 12) Swan, H. et al: JAMA, 153, 1081, 1953.
- 13) Lewis, F. J. & M. Taufic: Surg. 33, 52, 1953.
- 14) 島本暉明: 最新医学, 9 (5) 91, 昭29.
- 15) 桑原悟他: 麻酔, 4 (3), 227, 1955.
- 16) 四方淳一: 日本医事新報, 1592, 14, 昭29. 最新医学 9 (11), 1684, 昭29.
- 17) 清水健太郎他: 外科, 16, 659, 昭29.
- 18) 羽田野茂他: 最新医学, 10 (2), 350, 昭30.
- 19) 豊島純三郎他: 麻酔, 6 (1): 49, 昭32.
- 20) Hegnauer, A. H. et al: Am. J. Physiol. 161, 455, 1950.
- 21) Deterling, R. A. et al: Arch. Surg. 70, 87, 1955.
- 22) Knocker, P.: Lancet, 2: 837, 1955.

- 23) 大森幸夫他：麻酔，6 (1)，3，昭32。
24) 杉江三郎：医学のあゆみ，別集8，95，昭32。
25) 桑原悟他：医学シンポジウム 11輯，182，昭31。
26) Flexner, L. & A. Grollman : Anat. Rec. 75, 207, 1939.
27) Dosne, C. & A. Dalton : Anat. Rec. 80, 221, 1941.
28) Levine, L. : Endocrinol. 37, 34, 1945.
29) Hemphill, R. E. & M. Reiss, Endocrinol. 41, 17, 1947.
30) Robinson, F. B. & J. M. Yoffey, J. Anat. 84, 32, 1950.
31) Bacchus, H. : Anat. Rec. 110, 495, 1951.
32) Dempsey, E. W. & G. B. Wislocki : Physiol. Rev. 26, 1, 1946. 33) より引用。
33) Deane, H. W. & R. O. Greep : Am. J. Anat. 79, 117, 1946.
34) 橘敏也 成医会誌, 65 (原著3号), 74, 昭26。
35) 緒方知三郎他：病理組織顕微鏡標本の作り方，南山堂，昭29。
36) 市川収：細胞化学。
37) Moyer et al : Ann. Surg. 146, 12, 1957.
38) 松倉三郎：外科研究の進歩第1号，148，昭32。
39) Bennett, H. S. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 42, 786, 1939.
40) Bennett, H. S. : Am. J. Anat. 67, 151, 1940.
41) Mc Kay, D. G. and D. Robinson : Endocrinol. 41, 379, 1947.
42) Bergner, G. E. and H. W. Deane : Endocrinol. 43, 240, 1948.
43) Elliott, R. T. J. Physiol. 39, 38, 1914.
44) Long, C. N. H. : Recent Progress Hormone Research, 1, 90, 1947. 31) より引用。
45) Bloch, K. : J. biol. chem. 157, 661, 1945.
46) Yoffey, J. M. & J. S. Baxter. J. Anat. Lond. 83, 89, 1947.
47) Bacchus, H. : Am. J. Physiol. 163, 326, 1950.
48) Selye, H. (田多井訳)：適応症候群 医歯薬出版社，昭32。
49) 森茂樹他：内分泌のつどい，第7集，協同出版社，昭30。
50) 森茂樹他：日本臨床14 (2)，306，昭31。
51) 渋谷喜守雄：日本外科全書6巻1，71，昭30。
52) 羽田野茂，藤本吉秀他：最新医学，10，1686，昭30。
53) 羽田野茂，阿曾弘一：医学シンポジウム11輯，194，診断と治療社，昭31。
54) Lohorit, H. et al : 55) より引用。
55) 小林龍男 最新医学，11 (2)，462，昭31，医学シンポジウム11輯，37，昭31。
56) Ciogatto, E. & A. D. Cattaneo, Anesthesiol. 17, 16, 1956.
57) 渡辺晃他：麻酔，6 (1)，1957。
58) Fisher, B. et al : Arch. Surg. 71 (3)，431, 1955.
59) 田口一美他：臨床外科，11，421，1956，麻酔，5，173，1956，日本臨床，14，290，昭31。胸部外科，9 (4)，347，昭31。
60) Muirhead, E. E. et al : Arch. Surg. 45, 863, 1942.
61) Moon : Am. J. Path. 24, 235, 1948.
62) Frank, A. A. et al, Am. J. Physiol. 180, 282, 1955.
63) 東条源喜他：麻酔，6 (1)，昭32。
64) Egdaahl, R. H. et al : S. G. O. 101 (6) : 715, 1955.
65) Bernhardt, W. F. et al : Ann. Surg. 143 (2)，210, 1956.
66) Churchill-Davidson : Lancet, 2, 1011, 1953.
67) Sayers, G. Physiol. Rev. 30 (3)，248, 1950.
68) Kirsteins, A. : Surg. 40 (2)，337, 1956.
69) Howard, J. M. et al : Surg. 30, 161, 1951.
70) Fortier, G. et al : Endocrinol. 46 (1)，21, 1950.
71) 八田秋：臨床外科，12 (1)，1，昭32。
72) 渋谷喜守雄：最新医学，11 (5) : 1122, 昭31。

写 真 説 明

1. 対照 (番号33) (Sudan III染色)
2. 対照 (番号32) (Schiff 染色)
3. 薬物冬眠 (番号4) (Sudan III染色)
4. 薬物冬眠 (番号23) (Schiff 染色)
5. 薬物冬眠冷却25°C (番号519) (Sudan III染色)

6. 薬物冬眠冷却19°C (番号31) (Sudan III染色)
7. 薬物冬眠冷却15°C (番号12) (Sudan III染色)
8. 薬物冬眠冷却後再加温 (番号17) (Sudan III染色)
9. 薬物冬眠冷却15°C (番号1) (Schiff 染色)
10. 無麻酔冷却17°C (番号35) (Sudan III染色)
11. ラボナール麻酔冷却19°C (番号24) (Sudan III染色)
12. ラボナール麻酔冷却後再加温 (番号27) (Sudan III染色)
13. コーチゾン投与 (番号49) (Sudan III染色)
14. ACTH 投与 (番号56) (Sudan III染色)
15. ACTH 投与ラボナール麻酔冷却 (番号62) (Sudan III染色)
16. ACTH 投与薬物冬眠冷却 (番号63) (Schiff 染色)
17. 薬物冬眠冷却15°C (番号11) (H. E. 染色, うつ血, 出血像)
18. 薬物冬眠冷却20.5°C (番号3) (H. E. 染色, 滲出像)
19. 無麻酔冷却17°C (番号35) (H. E. 染色, 細胞核変性)

Histological Study of Vital Organs under Experimental Hypothermia

Part 1. Histochemical Study of Adrenal Cortex under Experimental Hypothermia with or without Cortisone & ACTH administration

By

Shigeru TAKAGI, M. D.

Okayama University Medical School, 2nd Surgery Department
(Professor Dr. Seiji Tsuda)

Histochemical studies of adrenal cortex of male rats under various hypothermic conditions: ice-water immersion with or without administration of Thiopental Sodium or Phenothiazine-derivatives, rewarming, surgical stress and Cortisone & ACTH administration were performed according to Dempsey's method.

1) Differences in individual were minimum and the respiration, circulation and the course of body temperature reduction were much stable under pharmacological hibernation.

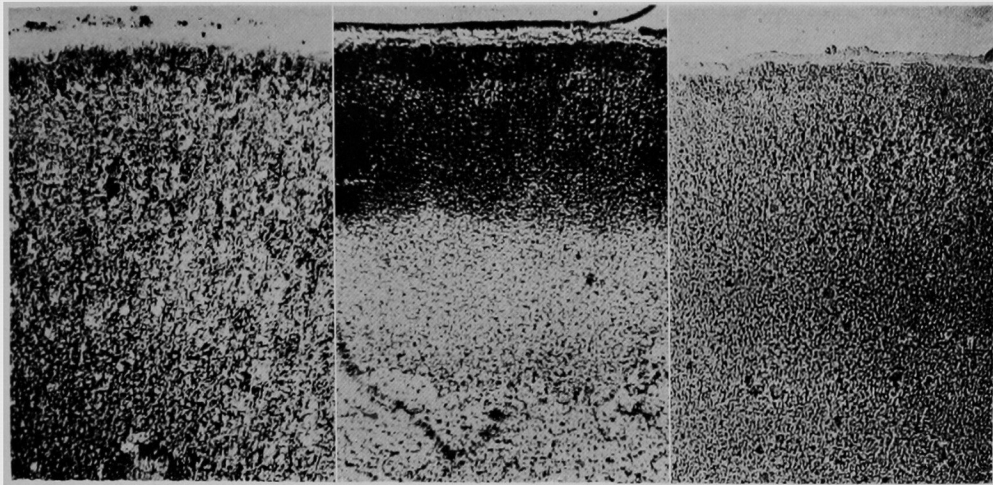
2) Ketosteroids in fasciculata and reticularis zones of adrenal cortex were markedly depleted by cold application, but using anesthetics, especially on pharmacological hibernation, depletion of KS was less.

3) Hypothermia and pharmacological hibernation lessened the changes in adrenal cortex by operative measures (partial resection of liver) under cooling.

4) Some circulatory and parenchymatous changes by cooling and rewarming were observed histologically in the adrenal cortex. Hemorrhagic changes were seen in the adrenal cortex after cooling to 20.5°C of body temperature, but were less marked after administration of Phenothiazine-derivatives.

5) Cortisone or ACTH had some protective effects against reduction of weight and histological changes of adrenal cortex by cooling.

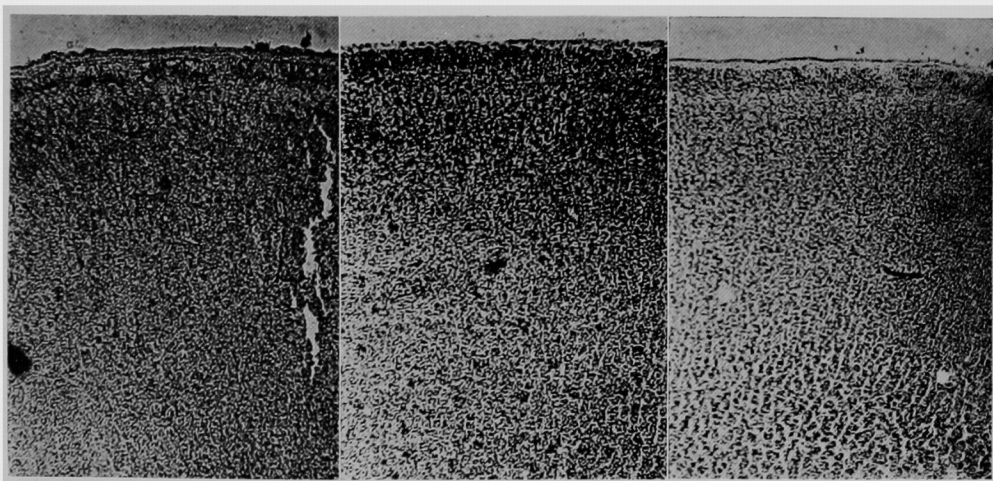
高木論文附図



1. 対照例 (Sudan III 染色)
(実験式号33)

2. 対照例 (Schiff 染色)
(実験番号32)

3. 薬物冬眠例 (Sudan III 染色)
(実験番号 4)

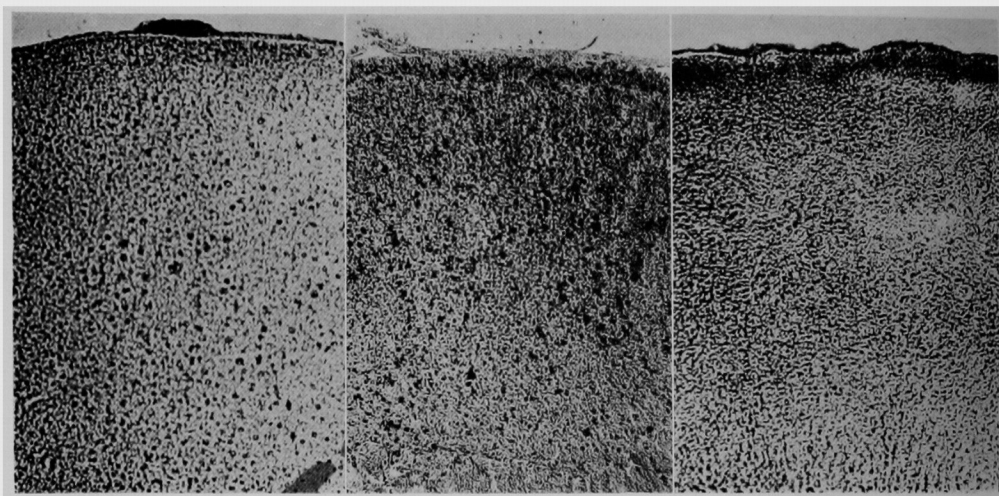


4. 薬物冬眠例 (Schiff 染色)
(実験番号23)

5. 薬物冬眠冷却25°C (Sudan
III 染色) (実験番号516)

6. 薬物冬眠冷却19°C (Sudan
III 染色) (実験番号31)

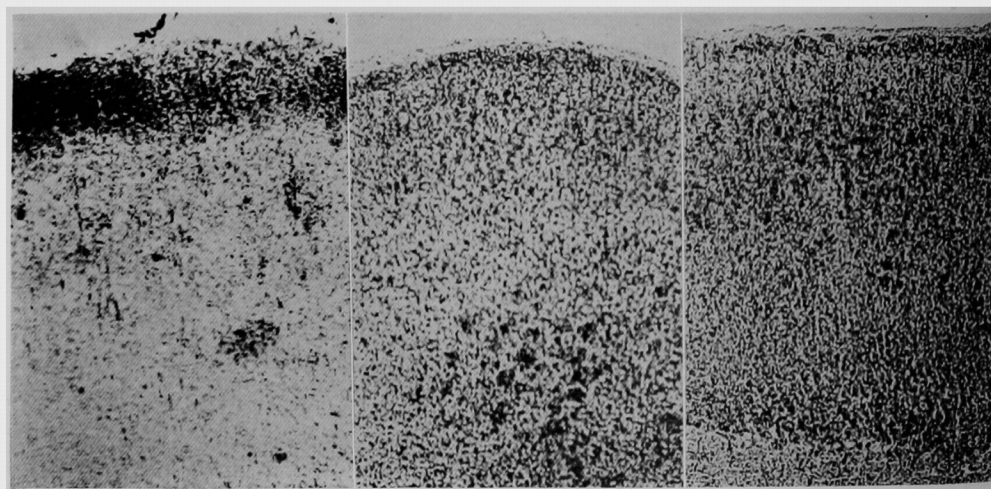
高 木 論 文 附 図



7. 薬物冬眠冷却15°C (Sudaon
Ⅲ染色) (実験番号12)

8. 薬物冬眠冷却後再加温 (Su-
dan Ⅲ染色) (実験番号17)

9. 薬物冬眠冷却15°C (Schiff
染色) (実験番号1)

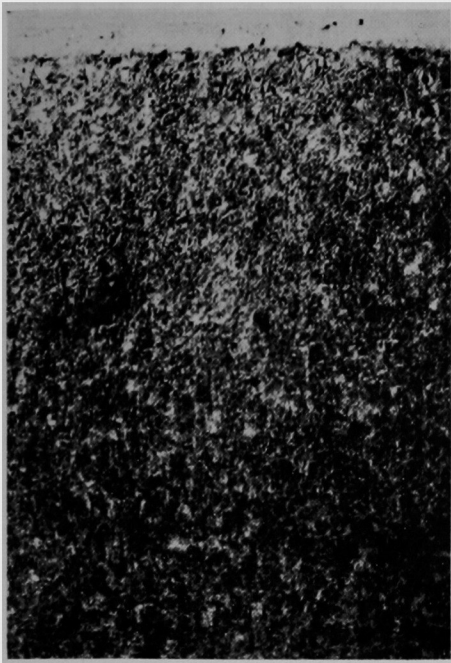


10. 無麻醉冷却17°C (Sudan
Ⅲ染色) (例実験35)

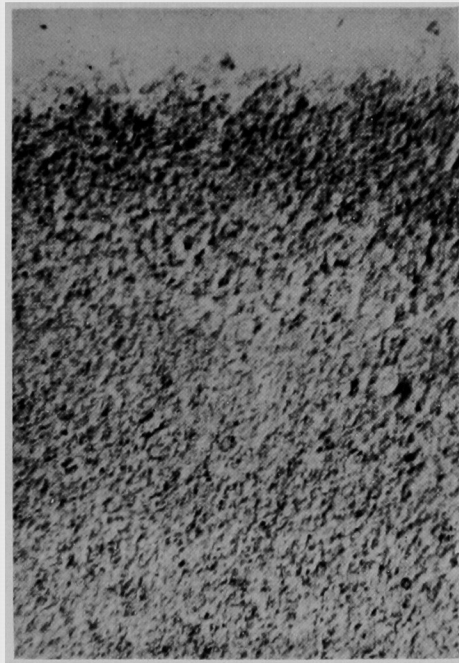
11. ラボナール麻醉冷却19°C (Su-
dan Ⅲ染色) (実験番号24)

12. ラボナール麻醉冷却後再加温
(Sudan Ⅲ染色)(実験番号27)

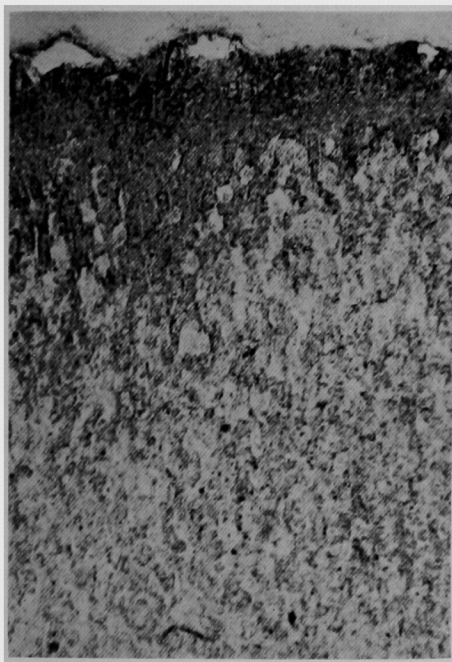
高木論文附図



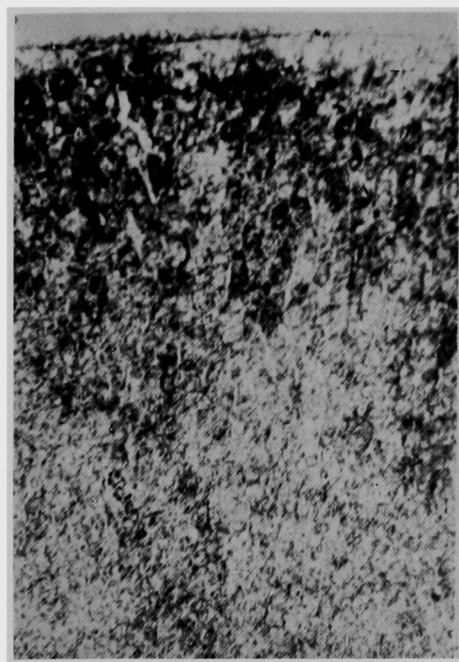
13. Cortisone 投与例 (Sudan III 染色)
(実験番号49)



14. ACTH 投与例 (Sudan III 染色)
(実験番号56)

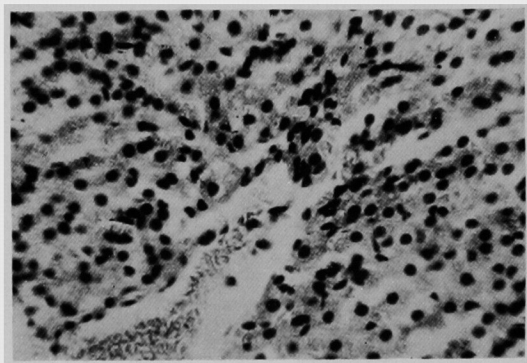


15. ACTH 投与ラボナル麻醉冷却 (Sudan
III 染色) (実験番号62)

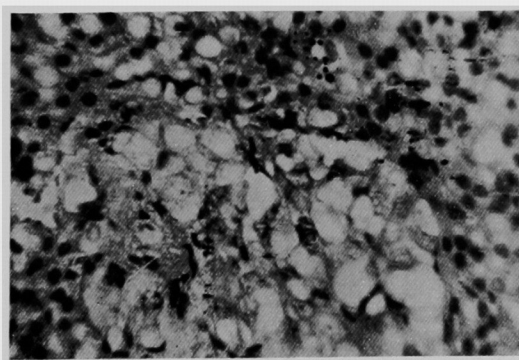


16. ACTH 投与薬物冬眠冷却 (Schiff
染色) (実験番号63)

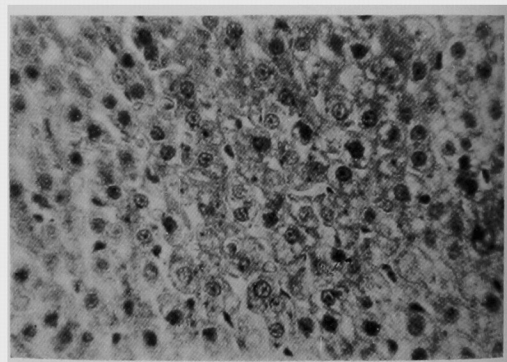
高 木 論 文 附 図



17. 薬物冬眠冷却 15°C (H. E. 染色, 束状層の鬱血, 出血) (実験番号11)



18. 薬物冬眠冷却 20.5°C (H. E. 染色, 網状層における滲出像) (実験番号3)



19. 無麻醉冷却例 17°C (H. E. 染色, 束状層の細胞核変性) (実験番号35)