

高浸透圧輸液における組織変化の検討

——特にブドウ糖を中心とした基礎的及び臨床的研究——

岡山大学医学部第2外科教室（主任：砂田輝武教授）

前 島 皎 仁

〔昭和50年5月30日受稿〕

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験的検討

第1項 実験動物

第2項 実験方法

第3項 検査項目および検査方法

第4項 成 績

1. 短期間の実験例

(1) ブドウ糖投与群

(2) 果糖，キシリトール投与群

2. 長期間の実験例

3. 組織学的検討

(1) 急性実験

(2) 長期実験

第5項 小 括

第3章 臨床的検討

第1項 症 例

第2項 結 果

1. 腎の組織学的変化

2. 肝の組織学的変化

3. 輸液組成と組織所見との関連

第3項 小 括

第4章 考 案

第1項 糖質代謝について

第2項 組織学的変化について

第5章 結 語

第1章 緒 言

非経口的に十分量のカロリーを与えようとする試みは、かなり古くから行われてきたが、近年ようやく Dudrick¹⁾をはじめとする諸家の努力により、「経静脈高カロリー栄養法（intravenous hyperalimentation：以後IVHと略す）」として広く普及し、多くの症例が報告されるようになった^{2,3,4)}。

本法の適応が拡大され、症例数が増加するに従って、従来の輸液時には見られなかった高濃度溶質負荷に伴う副作用が注目され、関係者の多大の関心を集めると共にそれに対する対策が問題となってきた。

IVHにおける高濃度溶質負荷については多数の報告が見られるが、それらの多くは血液化学や代謝の面からの検討であって、臓器組織とくに代謝関連臓器に対する影響を検討したものは少ない。そしてその組織学的検討もほとんどが実験的なもので、しかも臨床例（ヒト）に換算すると、きわめて大量の溶質投与が行われており、実際問題として臨床との関

連性はうすいと言わざるを得ない。

そこで著者は高浸透圧輸液の及ぼす影響を調べるために、最も一般的に用いられているブドウ糖を雑種成犬を用いて各種濃度の溶液として投与し、さらに果糖，キシリトールも同様に投与し、急性および慢性溶質負荷実験を行なった。実験中及び実験後の代謝性変化を追うと共に各臓器の組織学的検討を行なった。

さらにIVHを施行してのちに、あるいは施行中に死亡し、剖検の機会があった症例について臓器の組織学的検討を行ない、いくつかの知見を得たので報告する。

第2章 実験的検討

第1項 実験動物

体重7～12kgの雑種成犬を用い、輸液前24時間を絶食とした。これを次の4群に分けた（表1）。

I群：50%ブドウ糖液輸液群 8頭

II群：30%ブドウ糖液輸液群 6頭

III群：20%ブドウ糖液輸液群 7頭

表 1. 急性実験群の輸液組成, 投与量及び輸液浸透圧

group	concentration of solution %	glucose infusion g/kg/hr	solution volume ml/kg/hr	osmolarity mOsm/l **
I	50	1.25	2.5	3,020
II	30	1.25	4.17	2,233
III	20	1.25	6.25	1,387
IV	15	1.25	8.33	937
V	5*	0.42	8.33	583
* Lactated Ringer solution with 5% glucose				
** Mean data with Fiske-Osmometer				
VI	20% Fructose	1.25	6.25	1,371
VII	20% Xylitol	1.25	6.25	1,584

IV群：15%ブドウ糖輸液群 7頭
さらにV群 7頭を対照群として5%糖加ラクテートリンガー液を投与した。I群からIV群までは各群とも同量(1.25g/kg/hr)のブドウ糖を投与した。またV群では1.25g/kg/hrの量を投与すると負荷水分量が多くなりすぎ、over hydrationとなるので輸液量をIV群と同じ量にとどめた。従ってブドウ糖投与量は0.42g/kg/hrとなった。

さらにブドウ糖投与群と比較するために同じ六炭糖である20%果糖を同量、同時間かけて投与した群(VI群, 5頭), および五炭糖として20%キシリトール液を同量、同時間かけて投与した群(VII群, 5頭)を設けた。

第2項 実験方法

ネブタール静脈麻酔下に輸液用のカテーテル(シリコーンゴムまたはグラファイト・ポリビニール製)を外頸静脈から上大静脈まで挿入した。さらに採血用として右大腿静脈から下大静脈へ、カテーテルを挿入した。

これとは別に動脈血PH測定用に右大腿動脈に3方活栓つきのカテーテルを挿入し、それより動脈血を随時採取した。

採尿は膀胱切開により、カテーテルを挿入留置して行なった。

輸液は各群とも計画投与量全量を10時間で注入するように自動輸液ポンプをセットし、サンプリングは輸液前、輸液中2時間毎、輸液終了後3及び12時間目に行なった。

輸液終了後12時間目のサンプリング直後に屠殺し各臓器を10%ホルマリン及びカルノア液にて固定し、組織学的検索を行なった。これらの短期実験群とは別に慢性実験として糖およびアミノ酸の連続静脈内

投与を8日間行ない、その後に屠殺し、組織変化を検討した。

第3項 検査項目および測定方法

血清Na値, K値および尿中Na値, K値：炎光光度計(Evans 炎光光度計, Model 100)。

血清および尿浸透圧：氷点降下法(Fiske Osmometer, G-66型)。

血糖値：オルト・トルイジン法(日立分光光度計, 101型)。尿糖：Somogyi法。

酸塩基平衡：Radiometer, BMS2型。

尿中溶質排泄量：尿浸透圧×尿量(mOsm.)。

その他浸透圧クリアランス(Cosm.), 自由水クリアランス(CH₂O)についても検討した。

Cosm (ml/min)

$$= \frac{U-V(\text{ml/min}) \times U-Osm(\text{mOsm/l})}{S-Osm(\text{mOsm/l})}$$

CH₂O (ml/min)

$$= U-V(\text{ml/min}) - Cosm(\text{ml/min})$$

U-V：尿量 U-Osm：尿浸透圧

S-Osm：血清浸透圧

第4項 実験成績

1. 短期間の実験例

(1) ブドウ糖投与群

まずブドウ糖投与群(I~V群)の結果を述べる。血清Na, K値(図1, 2, 3)は輸液中はいずれの群においても共に下降傾向にあるが各群間に有意の差を認めなかった。各群とも輸液終了後はNa値は徐々に前値に復しているが、血清K値は終了後3時間目には急速な上昇を示し、ほとんど前値にまで回復した。

血糖値は投与開始2時間後に150mg/dl前後に上昇

図1 血清K, Na, 血糖値, Base Excess の経時的変動(mean ± S.D.)

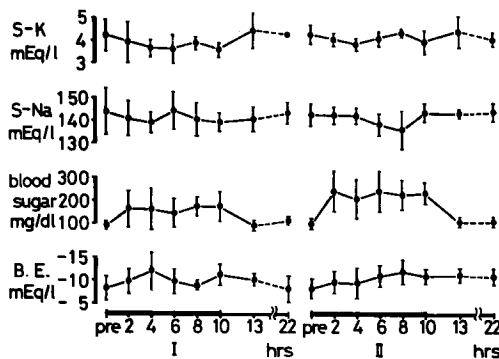
I 群: 50% ブドウ糖輸液群
II 群: 30% ブドウ糖輸液群

図2 血清K, Na, 血糖値, Base Excess の経時的変動(mean ± S.D.)

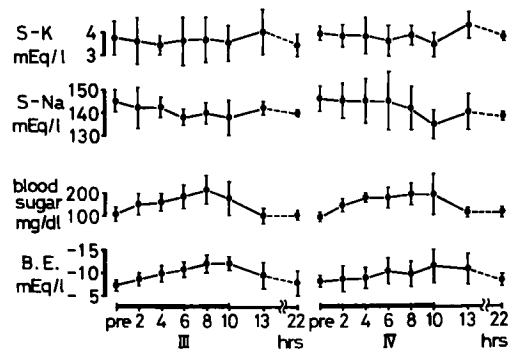
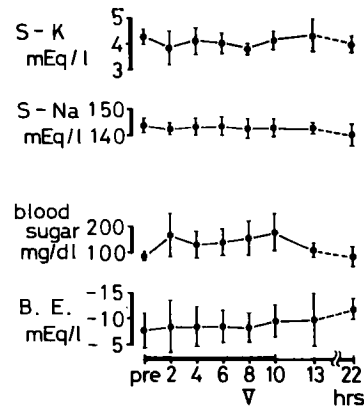
III 群: 20% ブドウ糖輸液群
IV 群: 15% ブドウ糖輸液群

図3 血清K, Na, 血糖値, Base Excess の経時的変動(mean ± S.D.)

V 群: 5% 糖加ラクテートリンガー液輸液群



し、輸液終了までさらに緩徐な上昇を見た。II～IV 群では糖濃度が高くなるほど血糖値の上昇が大きい傾向を示したが、I 群ではむしろ他の群に比較すれば予想された血糖値上昇はなかった。

酸塩基平衡については呼吸性因子の影響を避けるために、base excess (B. E.) を指標とした。B. E. は -5 ～ -15 mEq/l までの間にあり、ゆるやかな進行を示し、代謝性アシドーシスの状態であるが、各群間に差はない。V 群では血清 Na, K, B. E. はほとんど変動がなく、血糖値の軽度上昇を見たのみであった。

血清浸透圧 (図 4～7) は投与水分量が多くなるに従って下降の程度が強い。しかし V 群では電解質輸液のためか投与水分量が多いにもかかわらずほとんど変化を認めなかった。

尿浸透圧は負荷水分量に比例して低下する傾向を示す。各群とも浸透圧負荷の程度に反比例して尿浸透圧も低下しており、輸液終了と共に前値に復している。I 群では輸液終了後 12 時間目には前値よりかなり高い値を示し、体水分の欠乏を考えさせるパターンを示している。

水分出納の状態を知るために尿浸透圧を血清浸透圧で除した値を算出した (U/S-Osm.)⁹⁾ 正常水分出納では 1.5 以上が普通であるが、いずれの群も 1.5 以

上に値しており、一応正常範囲にあると考えられ、腎機能の濃縮力障害は認められない。この場合も負荷水分量に比例して U/S-Osm. の低下が見られた。

腎における溶質排泄機能を見るため、溶質排泄量を検討した。尿量に尿浸透圧を乗じ、mOsm. で示した。全群、全経過を通じてほぼ一定の排泄量を示しており、各群間に差はなく特に問題はなかった。ただ V 群では電解質輸液に伴った尿中 Na, K 排泄増加が見られるため、かえって溶質排泄量は増加している。

図4 血清及び尿浸透圧, 尿・血清浸透圧比, 尿中溶質排泄量の経時的変動

I 群及びII 群(mean $\pm$ S. D.)

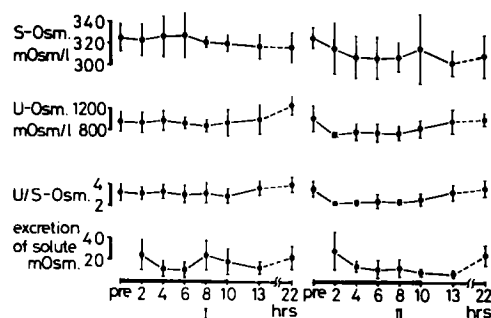
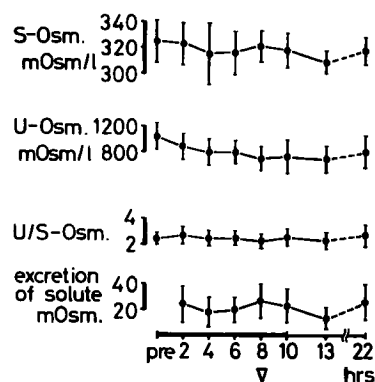


図6 血清及び尿浸透圧, 尿・血清浸透圧比, 尿中溶質排泄量の経時的変動

V 群(mean $\pm$ S. D.)



尿量(表2)は投与水分量と密接な関係を有し, 投与水分量が多くなるに従って尿量も増加している。一般に投与溶液の濃度が高くなると浸透圧利尿が起り尿量が増加するとされているが, 本実験ではこれとは逆に, 低濃度投与群に尿量が多く見られた。濃度よりはむしろ同時に投与される水分量によって尿量が大きく左右されることが示されている。

本実験ではIV群が最も利尿が盛んであり, 投与終了時に169.6 $\pm$ 65.3mlもの尿量を得ている。しかし同量輸液のV群では尿量はさほど多くなかった。これはIV群はI~III群に比し, 投与水分量が多く, また投与されたブドウ糖が体内で代謝される代謝水をも加えると, かなりのover hydrationになったため

図5 血清及び尿浸透圧, 尿・血清浸透圧比, 尿中溶質排泄量の経時的変動

III 群及びIV 群(mean $\pm$ S. D.)

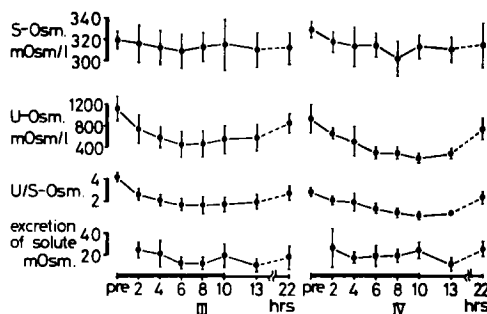
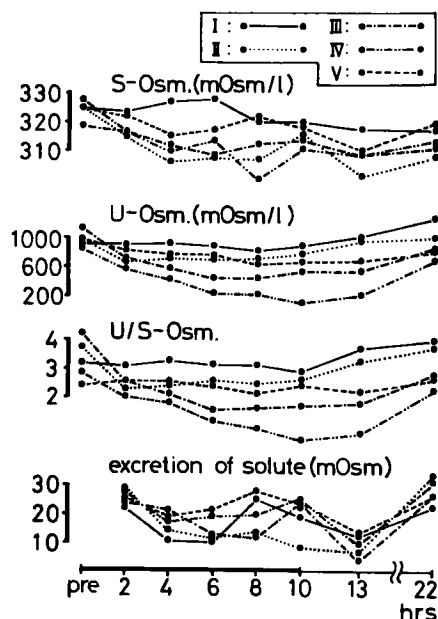


図7 血清及び尿浸透圧, 尿・血清浸透圧比, 尿中溶質排泄量の経時的変動

I ~ V 群の比較(mean)



の利尿と考えられる。しかるにV群ではIV群と同じ水分量であるにもかかわらず利尿が多くないのは, V群の輸液が電解質輸液であるため, 投与された水は電解質と共に移動し, また液そのものの浸透圧も低いので利尿が多くなかったものと考えられる。

尿糖量(表3)は各群とも予想よりかなり低い排泄量を示した。しかしIII群, IV群では水分負荷のた

表 2. 急性実験群の尿量の経時的変化 (mean ml)

group	2	4	6	8	10	13	22hrs	Total mean $\pm$ S. D.
I	26.9	11.0	12.9	28.7	22.4	12.6	18.3	136.3 $\pm$ 63.0
II	57.7	25.7	22.1	30.3	13.6	10.5	30.5	143.7 $\pm$ 70.9
III	46.6	52.3	38.1	38.4	68.3	25.3	41.0	218.6 $\pm$ 108.7
IV	45.4	43.3	69.0	86.1	169.6	38.7	62.0	466.5 $\pm$ 127.4
V	21.3	27.5	32.3	45.9	54.3	17.9	30.7	193.3 $\pm$ 92.0
VI	5.8	11.8	14.4	16.8	14.2	39.2	47.8	150.0 $\pm$ 48.1
VII	55.5	147.5	218.3	157.5	147.0	83.3	19.0	828.0 $\pm$ 88.4

表 3. 急性実験群の尿糖量, 糖保留率及び利尿率 (mean $\pm$ S. D.)

group	urine sugar g/dl	retention rate of glucose %	urine excretion rate %
I	3.58 $\pm$ 1.0	96.9 $\pm$ 3.2	54.7 $\pm$ 16.3
II	3.70 $\pm$ 3.9	96.7 $\pm$ 3.2	43.1 $\pm$ 6.9
III	5.59 $\pm$ 7.5	94.6 $\pm$ 7.5	50.7 $\pm$ 28.0
IV	6.00 $\pm$ 5.3	92.5 $\pm$ 6.9	60.6 $\pm$ 18.1
V	1.68 $\pm$ 1.5	95.1 $\pm$ 4.5	33.2 $\pm$ 15.8
VI	5.53 $\pm$ 1.6	93.6 $\pm$ 1.9	34.2 $\pm$ 7.8
VII	3.22 $\pm$ 0.1	92.1 $\pm$ 3.0	158.4 $\pm$ 21.3

めか, I・II群と同量の糖負荷にもかかわらず尿糖量は増加した。おそらく糖濃度が腎閾値近くまで上昇しているため, 浸透圧利尿の際にブドウ糖が尿管細管から再吸収されないまま, 尿中に水と共に引き出されてしまったのであろう。

糖保留率は投与ブドウ糖量と尿糖量の差を投与ブドウ糖量で除した比率(%)で, 投与されたブドウ糖の体内保留程度をあらわすものである。これは体内でブドウ糖が使われたかどうかには関係なく, 投

与された糖の体内消費量と蓄積量の和である。各群とも保留率には大きな差は認めなかった。かえって水分投与量の少ない群(投与ブドウ糖濃度の高い群)の保留率が良い傾向を認めた。

尿量輸液量比は全尿量を全輸液量で除した比率で言い換えれば利尿率である。IV群とV群とでは2倍のひらきが見られ, 糖濃度の差によるものと考えられる。

浸透圧クリアランス (Cosm), (図 8, 9) は尿

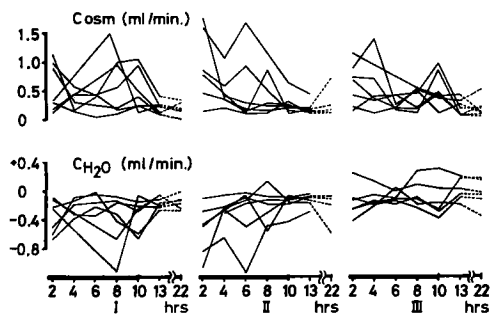
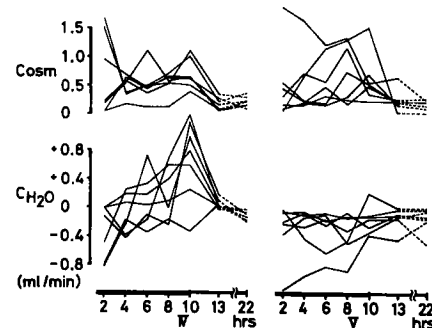
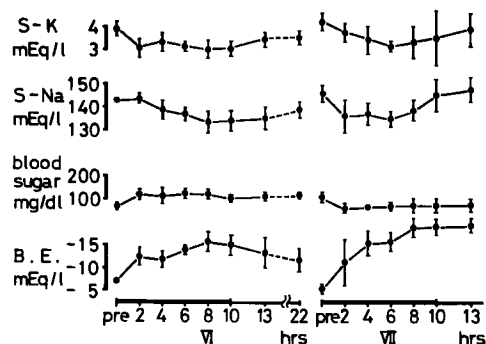
図 8 浸透圧クリアランス (Cosm) 及び自由水クリアランス(CH_2O)の経時的変動 (I~III群)図 9 浸透圧クリアランス (Cosm) 及び自由水クリアランス(CH_2O)の経時的変動 (IV, V群)

図10 血清K, Na, 血糖値, Base Excess の経時的変動 (mean $\pm$ S. D.)

VI 群: 20% 果糖輸液群

VII 群: 20% キシリトール輸液群



中に排泄された溶質を血漿と等張にするのに必要な水分量を表わす⁷⁾ すなわち次の自由水クリアランスと合わせて、腎の濃縮希釈力を示す指標となる。浸透圧利尿による尿量増加は Cosm の増加によるものと考えられている。全群とも輸液開始直後には、かなりの浸透圧利尿が見られるものもあるが、個体差が大きいことが示されている。

自由水クリアランス(CH_2O)は腎濃縮力を表わし、間接的に腎尿細管機能を表わすと言われている^{8,9)}。正常水分分泌では $-0.5 \sim -2.0 \text{ ml/min}$ を示し、水負荷や利尿剤投与時では、 $+5 \sim +8 \text{ ml/min}$ を示す¹⁰⁻¹²⁾。この場合 I・II 群ではあまり差が見られないが、III・IV 群では CH_2O は 0 に近づき、さらに+の値となる。すなわち水利尿が起っている⁸⁾ということになる。しかし輸液終了後は再び負の値を示した。

V 群は I・II 群に似たパターンを示した。

(2) 果糖, キシリトール投与群 (図10~13)

20% 果糖投与群 (VI 群) の血清 K 値は 20% ブドウ糖投与群 (III 群) に比し全経過を通じて低値 ($P < 0.01$) を示している。

血糖値は 20% キシリトール投与群 (VII 群) ではむしろ低血糖を示した。また VI・VII 群とも著明なアチドージスを呈し、投与終了後 3 時間後には VII 群の全例が死亡した。

血清浸透圧は VII 群で異常高値を示した。VI 群ではむしろ血清浸透圧が下降しているが、これはブドウ

図11 血清及び尿浸透圧, 尿中溶質排泄量, 尿・血清浸透圧比の経時的変動

VI 群及び VII 群 (mean $\pm$ S. D.)

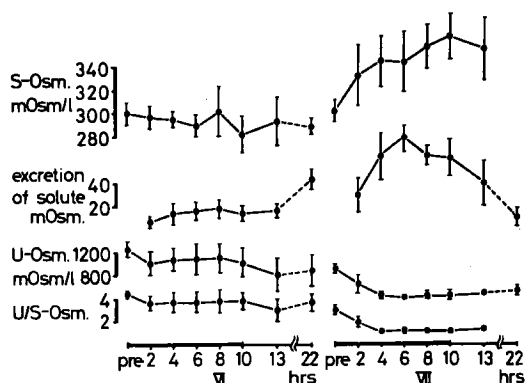
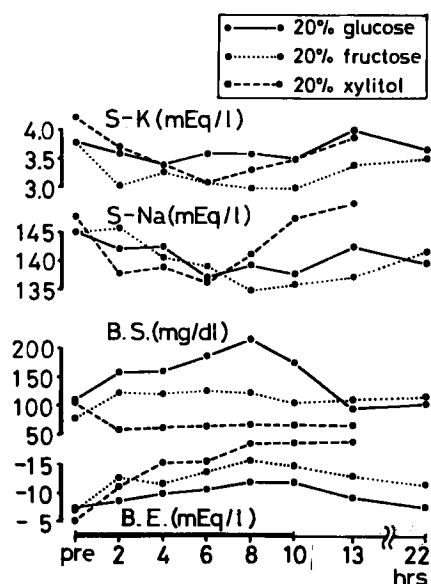
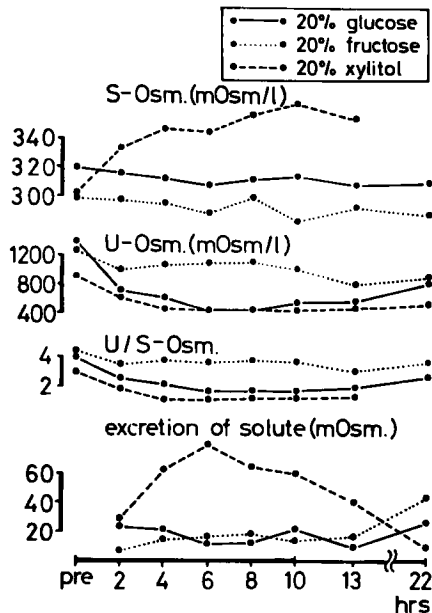


図12 血清K, Na, 血糖値, Base Excess の経時的変動 20% ブドウ糖, 果糖, キシリトール各輸液群の比較 (mean)



糖液より果糖溶液の方が浸透圧が低いことによる影響と思われる (表 1)。また浸透圧利尿も VII 群において異常に多く、総輸液量の約 1.5 倍に達している (表 2)。

図13 血清及び尿浸透圧, 尿・血清浸透圧比, 尿中溶質排泄量の経時的変動
20% ブドウ糖, 果糖, キシリトール各輸液群の比較 (mean)



2. 長期間の実験例

慢性実験での組織に対する影響を調べるために長期, 大量ブドウ糖投与実験を行なった。体重9~10 kgの雑種成犬を用いて背部より皮下トンネルを通し, 右外頸静脈から上大静脈へ, シリコンゴムカテーテルを挿入固定した。表4の如き組成の液を自動輸液ポンプを用いて連続注入した。約6時間かけて比較

的低濃度の輸液より開始して慣らしたあと, 計画投与量を輸液した。ブドウ糖投与濃度は最終的には, 1.6g/kg/hrにまで上げてみたが, 最初の1日間に尿糖をわずかに認めたのみで, 血糖値も正常範囲内にあり, 比較的良好に糖負荷に耐えている。輸液は8日間連続して行ない, その間の投与糖濃度は3日目までが20%, 以後30%を投与した。血液・尿化学検査による耐糖濃度の限界は1.25g/kg/hr程度までのようで, この濃度以上になると, 血清浸透圧の大巾な上昇をみた。自由水クリアランス(CH_2O)は, 2日目より正の値となり, 次第に増加し, 7日目には+12.72ml/hrの値を示している。これは輸液と共に投与された水分量が多くなりすぎ, over hydrationとなったためである。そして8日目になると+0.25 ml/hrと低値となり, 腎尿細管の機能不全をきたした状態になったことが推察される。¹⁰⁾

輸液終了後屠殺し, 各臓器組織について組織学的な検討を加えた。

3. 組織学的検討

(1) 急性実験

主に代謝関連臓器である肝・腎組織についての病理組織学的検討を加えた。まず腎組織について検討する。腎組織所見で最も特徴的な変化は近位尿細管上皮細胞の混濁及び腫脹である。この混濁腫脹の程度を一からⅢまで5段階に分類した。

Ⅲ: 近位尿細管上皮細胞全体に高度の混濁腫脹があり, 尿細管内腔はほとんど認められない位にまで狭窄というよりも閉塞している。核のpyknosisや一部に核の破壊が見られ, 核小体の変形が著明である(写真1, 2)。

Ⅱ: 上皮細胞の腫大はやや軽度で, 一部正常な部

表4. 長期実験群の輸液量及び各測定値の経日的変動 (mean)

days	glucose infusion g/kg/hr	amino acids infusion g/kg/hr	solution volume ml/kg/day	blood sugar mg/dl	urine sugar g/day	urine volume ml/day	serum osmolarity mOsm/l	free water clearance ml/hr
pre	—	—	—	106.1	0	—	302	—
6 hrs	0.4	0	38.4	126.5	1.0	100	306	-25.50
1	0.625	0	60.0	118.4	0.95	190	310	-5.10
2	0.9	0	86.4	106.1	0	150	316	+2.39
3	0.936	0.03	51.6	129.8	0	290	315	+3.89
4	0.936	0	49.6	117.0	0	365	310	+5.74
5	1.25	0.05	68.8	106.1	0	310	313	+5.10
6	1.25	0	61.3	134.3	0	320	314	+6.88
7	1.6	0.064	88.1	128.3	0	450	336	+12.72
8	1.6	0	123.1	136.1	0	—	333	+0.25

分がある。内腔はまだほとんど閉塞している。核の pyknosis や核小体の変形もお認められる (写真3)。

＋：上皮細胞の腫大が軽度で、尿管内腔は軽度の狭窄像。核の pyknosis も認められない。正常な部分が多くなる (写真4)。

±：近位尿管の一部にごく軽度の上皮細胞の腫大が見られる (写真5)。

－：正常な腎組織 (写真6)。

上記分類でⅠ～Ⅳ群の腎組織所見を分類した結果 (表5)、上皮細胞の混濁腫脹と糖投与濃度との間には明らかな相関が認められた ($r=0.72$, $p<0.001$)。すなわちこの混濁腫脹はブドウ糖投与濃度の高い群ほど著明な変化を示した。このことは投与されたブドウ糖そのものの作用に加えて同時に投与された水分量の差がこの組織変化の差を助長したものと考えられる。すなわち高張糖液投与時に水分欠乏あるいは脱水を伴っていれば、腎の近位尿管上皮細胞に混濁腫脹や、はなはだしい場合には osmotic nephrosis にまで達する変化を起こす可能性があると言える。

表5. 腎近位尿管上皮細胞の混濁腫脹の程度 (―～Ⅲ) と各輸液群との関係

group	－	±	＋	Ⅲ	total
I	1		4	2	8
II			5	1	6
III	4	2	1		7
IV	5	2			7
total	10	4	10	3	28
V	7				

$$r=0.72, p<0.001$$

肝組織も腎組織と同様にⅠ群が最も強い変化を示した。最も著明な変化はⅠ群 (写真7) に見られる如く、肝細胞構築の乱れがあり、全体に微細空胞を有し、核の偏在性も認められ、脂肪変性の所見である。Ⅱ群 (写真8) では肝細胞の微細空胞が見られるが、肝細胞質の腫脹は軽度となっている。Ⅲ群 (写真9) ではごく軽度の空胞が認められるのみでⅣ群以下はほぼ正常な肝組織であった。これらの肝脂肪変性は投与糖濃度及び腎組織所見とよく一致した変化を示した。

20%果糖投与群 (Ⅵ群) については肝・腎組織ともに著明な変化を認めなかった。

20%キシリトール投与群 (Ⅶ群) の腎組織では尿管上皮細胞の壊死傾向が認められ、近位尿管上皮細胞は腫大し、さきの分類＋からⅢの状態を呈し

た。この群は全例が輸液終了後3時間すぎに死亡したが、剖検所見では肝細胞は球状を呈し、肝細胞索は離開し、肝細胞壊死の状態であった (写真10)。この肝細胞壊死がこれらの死因と見られ、注意すべき点である。高張キシリトール単独使用は犬では注意が必要であると考えられる。

(2) 長期実験

輸液用カテーテルを挿入していた静脈は、カテーテルの挿入部からカテーテル先端までの全長にわたり、fibrin sleeves の形成が見られた。しかし組織学的には器質化の傾向は見られなかった。炎症所見もほとんど見られなかった。

腎組織は髄質に edema があり、近位尿管上皮細胞の混濁腫脹はⅢでビマン性に認められ、尿管腔内には蛋白様円柱を認めた (写真11)。糸球体には異常を認めなかった。

肝組織はほとんど細胞構築を認めないまでに荒廃しており、一部に PAS (+) 物質を認めた。急性肝壊死に近い状態と思われる (写真12)。しかしこれらの所見は高浸透圧持続負荷のためばかりでなく、不完全な輸液組成その他の因子の影響も考える必要があろう。脾組織はリンパ濾胞の萎縮を認め、また網内系の防衛反応を示すと思われる細網細胞の腫大を認めた。

第5項 小 括

雑種成犬に各種濃度のブドウ糖を輸液して次の結果を得た。各群とも1.25g/kg/hr の速度で投与したが、あまり高血糖は見られず、むしろ15%糖投与群 (Ⅳ群) では over hydration, osmotic diuresis が目立った。尿糖量も比較的少なく各群間に差を認めなかった。果糖及びキシリトール同量投与では高血糖を見なかった。キシリトール群ではむしろ低血糖となり強度の acidosis が改善しないまま死亡したことは注目すべき点である。

腎組織変化では近位尿管上皮細胞の混濁腫脹が高濃度投与群に著明に見られた。肝組織でも同様に高濃度投与群に著明な変化が認められた。肝細胞構築の乱れがあり、全体に微細空胞及び肝細胞の腫脹を認め、また核の偏在性も見られた。

慢性実験では、かなりの高濃度まで尿糖を認めず、血糖値も正常範囲にあったが、1.25g/kg/hr を越すと血清浸透圧が上昇した。組織変化は非常に強く、肝組織は肝壊死に近い状態にまで荒廃していた。

第3章 臨床的検討

第1項 症 例

IVH施行後死亡し、剖検を行なった35症例について、その組織所見を検討した。

対象は岡山大学医学部第2外科教室、国立松山病院、国立岩国病院、岡山済生会病院、岡山市立市民病院の各施設より集計した。

IVHの施行期間、投与溶質量はさまざまであり、また対象を剖検例のみとしたため、症例も限定され、同一条件のものを揃えることは不可能であった。組織は肝・腎を対象として検索した。

集計した35例を原疾患別に分けてみると、消化器系の悪性腫瘍が多く、27例76.7%を占めており、他にイレウス、腹膜炎が3例8.6%に見られた。

1. 腎の組織学的変化

腎の組織学的所見については感染及び原疾患の影響を避けるためもあり、特にosmotic nephrosis¹³⁾についてのみ検討を加えた。

osmotic nephrosisの診断基準は、(1)高浸透圧液を投与されていること、(2)病理組織学的に次に記するような所見があること、とした。糸球体の変化は除外した。

osmotic nephrosisの程度を次の3段階に分類した。

(+)：近位尿細管上皮細胞に一部腫脹、空胞化が見られるもの。

(++)：近位尿細管上皮細胞にビマン性に空胞化を認めるもので、細胞質は明るく見える。

(≡)：遠位尿細管の一部にまで広範囲に腫脹、空胞化が進んでいるもの。

以上の分類に基づいて投与カロリー、糖投与量、輸液量、輸液期間などの関連性について検討した(表6)。35例中13例、37%に種々の程度にosmotic nephrosisを認めた。このうち死亡前4日間乏尿となった症例は(+)群の症例1と症例5の2例のみで、その他の症例は、十分な尿量を得た。症例5は20%ブドウ糖を1日1,200ml投与したもので、GOTは全経過を通じて200単位前後の高値を示したものである。主なカロリー源である糖質の投与量や輸液量および輸液日数に関しては、osmotic nephrosisの程度との間に関連性は認められなかった。またこのうち低分子デキストラン(D40)を併用していた症例が7例、デキストラン(D70)併用例が1例あり、この8例全部にosmotic nephrosisを認めた。このうち(+)群の症例3で脾組織の一部に空胞細胞を認めた。これは細網細胞が多量のデキストランを貪食した像である。この泡沫細胞増生の程度は、ほぼデキストランの投与量に並行する¹⁴⁾とされており、この症例は実に109日という長期間、毎日3%アミノ酸低分子デキストラン液を500ml使用した症例でありかなりのデキストラン負荷状態であると考えられる。しかしデキストラン使用日数とosmotic nephrosisの程度との間に相関は見られず、デキストラン使用の副作用としてはosmotic nephrosisが必ず見られたものの、その変化の程度は他の因子、たとえば原疾患、個体差、脱水の程度などに影響を受けているのではないかと推察される。またこれらのデキスト

表6. 剖検症例の腎組織所見(osmotic nephrosis)

※は高分子デキストラン使用例

No.	症 例	病 名	O. N. 程 度	Cal/日	糖投与量 g/日	輸液期間 (日)	輸 液 量 ml/日	低分子 Dextran 併 用
1	S. T.	胃 癌	+	160	25	41	1,500	+ 3日
2	T. O.	直 腸 癌	+	60	0	9	500	+ 9日
3	M. M.	左上顎癌	+	260	50	109	1,000	+ 109日
4	T. T.	胃 癌	+	1,090	145	25	2,000	—
5	M. S.	左 腎 癌	+	1,200	265	60	3,000	—
6	K. H.	胃 癌	+	1,700	50	38	1,500	—
7	E. T.	胃 癌	≡	150	50	45	1,000	+ 5日
8	K. U.	胃 癌	≡	400	100	22	3,000	+ 16日
9	N. M.	胃 癌	≡	160	25	13	500	+ ※13日
10	Y. O.	胃 癌	≡	250	25	60	1,500	+ 44日
11	H. I.	子 宮 癌	≡	260	50	14	1,000	—
12	S. M.	腹 膜 炎	≡	300	100	20	3,000	+ 13日
13	K. N.	胃 癌	≡	500	125	4	2,700	—

ラン併用例はいずれも低いカロリーしか投与されていないため、栄養状態の悪化と osmotic nephrosis との関連も完全には否定できない。写真13は症例7の腎組織所見で、著明な空胞変性のため尿細管上皮の淡明化が見られる。

2. 肝の組織学的変化

肝組織所見について脂肪乳剤を併用していた6例について検討した(表7)。6例全例のKupffer星細

表7. 剖検症例の肝組織所見(脂肪乳剤使用例)

No.	症 例	病 名	Cal/日	日 数	肝 細 胞 星 細 胞				
					リポフスチン	空胞	ヘモジデリン	空胞	ズダンIII
14	T. I.	胃 癌	650	44	+	—	+	—	+
15	K. H.	胃 癌	700	38	—	+	—	+	+
16	T. T.	胃 癌	1,090	7	+	+	+	—	+
17	S. M.	悪性リンパ腫	1,110	16	+	+	+	—	+
18	T. K.	食 道 癌	1,400	30	+	—	—	—	+
19	T. F.	イ レ ウス	2,200	14	—	+	—	—	+

胞にズダンIII染色で脂肪沈着を認めた。各例とも長期間にわたって比較的高カロリーが投与されており、長いものでは44日におよんでいるが、肝組織には空胞変性や脂肪沈着がかなり高頻度に見られた。特に症例16では死亡前に高脂血症を認めており、かなりの脂肪過負荷状態であったものと推測された。しかしKupffer星細胞の脂肪沈着はそれほど高度ではなかった。また症例19の肝重量は3,090gと正常のほぼ2倍もあったが肝硬変の所見は認められず、典型的な脂肪肝の状態であった(写真14)。この症例の肝細胞の空胞変性は中心小葉性脂肪化であり、またズダンIII染色では中性脂肪とみなされ、PAS反応では、mucopolysaccharideと思われるPAS陽性顆粒の貪食亢進像が見られた。

3. 輸液組成と組織所見との関連

全症例のうち各臓器組織所見のそろった27例について輸液内容別に次のように分類した(図14)。

I群：主に糖のみを投与された群：6例

II群：糖・アミノ酸投与群：15例

III群：糖・アミノ酸・脂肪投与群：6例

その結果、消耗性色素である肝リポフスチン¹⁵⁾はI群では全例に見られ、II群では15例中11例、73%に、III群では6例中4例、66%に見られた。アミノ酸、脂肪を併用した群が投与カロリー量も多く、消耗度が低くなっていると考えられる。なお腎組織所見でII群に osmotic nephrosis が多く見られるのは、デキストラン使用例が全例II群に含まれている

ためである。

対象が剖検例であるという制約のもとではこれらの組織学的所見が真の意味でのIVHの影響によるものかどうかは原疾患および末期的状態の所見の中に埋もれてしまい、それと判定しがたかった。しかしながら手術時のopen biopsy 以外には一般的にはなかなか組織を入手し難いため、剖検例で推察せざるを得ない。したがって実際上はretrospectiveな判

定しかできないことになる。軽度な組織変化であっても、また可逆的な変化であっても身体の代償能力が働いている間はあまり問題がないであろうが、一旦そのバランスが崩れると、これが重大な障害を連鎖的にひき起さないという保障はない。こういった意味で臓器に対しての過負荷という点には十分注意する必要があると考える。

図14 輸液組成と臓器組織所見との関連

		肝組織所見				腎組織所見		
		肝細胞		星細胞		osmotic nephrosis	尿細管変性	糸球体 変 化
		リポフスチン	空胞	ヘモジデリン	空胞			
I	糖断液群	●●● ●●● ●●●	●○ ●○ ●○	●○ ●○ ○	○ ○ ○	●●● ●●● ○	●●● ●●● ○	●●● ●●● ○
II	糖・アミノ酸断液群	●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ○	●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ○	●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ○	●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ○	●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●	●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ○	●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ●●● ○
III	糖・アミノ酸・脂肪断液群	●○ ●○<						

第3項 小 括

IVH施行例35例を集計し、検討を加えた。腎変化として osmotic nephrosis に注目し、その変化の強さを規定、分類し検討した。低分子デキストラン使用例は全例 osmotic nephrosis の所見を呈しており

デキストランの使用は、osmotic nephrosisの発症に密接な関係があるようである。しかしデキストランの使用量或使用期間などとの間に関連性は見られなかった。デキストランを使用しなかった他の症例においてもosmotic nephrosisの強さと病期期間、投与カロリー量などの間に相関は見られなかった。

脂肪乳剤を投与した6例の肝組織所見では全例にKupffer星細胞のズダンⅢ染色が陽性であった。しかし脂肪乳剤の投与量や投与期間などに相関は見られなかった。大量投与の1例に著明な脂肪肝の所見を認めた。

輸液組成別にみた組織所見との関連では、肝リポフスチンがⅠ群全例に見られ、Ⅱ群、Ⅲ群とその出現比率が次第に下っており、投与カロリー量と消耗性色素との関連性を示している。またosmotic nephrosisがⅡ群に多く見られたが、これはデキストランの投与が関係しているためと考えられる。

IVHを長期間にわたって行なうことは、やむを得ない場合もあるが、諸臓器に対する過負荷ということは常に念頭におかなければならない。死の転帰をとらない場合にもこのような変化が起り得るであろうことは十分に予想できる。

第4章 考 案

第1項 糖質代謝について

1896年Biedle & Krausによりヒトでのブドウ糖輸液が試みられて以来¹⁹⁾糖質についての個々の作用副作用がかなり明らかにされてきた。糖質は生体内ではグリコーゲンとして300~400gが貯蔵されているが²⁰⁾実際に利用し得る肝グリコーゲン量は約1/2である。従って熱量が不足すると蛋白質や脂肪がカロリー源となり、ケト酸が負荷溶質に加わりケトージスを惹起する。しかし成人1日100gのブドウ糖摂取で蛋白消耗を1日40gに低下させ、ケトージスを防止できることが知られている^{18,19)}。

ブドウ糖投与速度は0.5g/kg/hr^{20,21,22)}0.4~1.2g/kg/hr²³⁾1.25g/kg/hr²⁴⁾と種々の報告が見られるが、著者は1日必要カロリーをまかない得る生理的最大の量として、1.25g/kg/hrというブドウ糖投与量を設定した。各実験群とも検査所見は比較的良好で尿糖も少なく、あまり高血糖もきたさず経過した。Lockhart²²⁾は高濃度のブドウ糖は低濃度の糖より利尿の程度が大きいと述べているが、著者の例ではこれとは全く逆の結果で、利尿はむしろ低濃度投与群の方に多く見られた。すなわち水分負荷量の大きい

ほど利尿が増し、さらに尿糖量も利尿と共に増加する傾向が見られた。

臨床例としては50%ブドウ糖液を用いて2,000Cal以上の大量をA-V shuntを作製した6例に投与し、1例に動脈血栓を認めたのみで、他は異常なく5~21日間輸液したという報告が見られるか²⁵⁾。最初は低濃度から開始して次第に高濃度へと慣らしていく方法でかなりの高濃度にまで投与可能である²⁵⁾という説もある。水分過剰投与の場合は水分保留による臓器重量の増加をきたすという報告²⁶⁾もあり、負荷水分量も同時に充分考慮に入れて、適切な濃度を決める必要があろう。

一方、同じ六炭糖である果糖は肝でketohexokinaseによってリン酸化され、インシュリンに依存せず、グリコーゲンの形成がブドウ糖の約10倍速いため血糖値は上昇しない。そして低い腎閾値(0.15g/kg/hr)¹⁸⁾にもかかわらず利尿が少ない²⁷⁾抗ケトン作用があり大量投与しても低Kとならない²⁸⁾とされている。しかるに著者の実験ではブドウ糖投与群(Ⅲ群)に比し、果糖投与群では全経過とも低K血症(p<0.01)であった(図12)。これはインシュリンが反応性に増加しているための低K血症であろうと考えられる。

血糖値は果糖1.0g/kg/hr以上の投与では上昇する²⁹⁾といわれるが著者例では100mg/dl前後の値で比較的安定していた。また肝・腎組織においてもブドウ糖やキシリトール群に比し、組織変化はほとんど認められず、果糖はかなりの量まで投与できる印象を受けた。

五炭糖であるキシリトールはウロン酸回路の中間代謝産物でインシュリンに依存せず、特に糖尿病患者にはアセトン体の抑制作用が強く、血糖値の上昇が軽度で肝の解毒作用を高め、蛋白質や脂肪代謝障害を正常化する傾向がある²⁷⁾といわれているが、浅野らの実験³⁰⁾では2.5g/kg/30分の大量急性負荷で血糖値上昇、血清K値減少、血漿リンの減少を見ている。そして大量1回投与でその処理が遅延すると一部が五炭糖リン酸回路を経てF-6-リン酸となり、逆行してブドウ糖になるため、高血糖をきたすと推論している。

しかし著者の例ではキシリトール投与群の全例が投与終了後3時間すぎには高度の代謝性アシドーシスと血清浸透圧の上昇が改善しないまま死亡した。肝・腎の急性壊死が死因であろうと思われる。同様な報告はいくつか見られ^{31,32,33)}Thomas³¹⁾らは20%キ

シリトールを23人の患者に投与して重篤な合併症を認めた。それによると6例が死亡し、剖検で腎尿細管上皮細胞のdamageと尿細管内に蓚酸カルシウムを認め、8例には代謝性アシドーシス、7例に浸透圧利尿、4例に乏尿に続いての腎障害を報告している。また5~10%のキシリトール液1.22~3.13g/kgを健康人に投与し、肝障害や高尿酸血症を生じることを指摘し、高張キシリトールの危険性について警告している報告も見られる。³²⁾高張キシリトールを投与する場合は、十分注意する必要があるように思われる。

第2項 組織学的変化について

実験的ネフローゼについてはHelmholtz³⁴⁾によって家兎およびヒトで始めて報告され、さらに剖検例で腎尿細管上皮細胞の空胞変性が報告された。³⁵⁾Allenはこれらの変化をosmotic nephrosisと名づけた。³⁶⁾そして高張糖液や膠質浸透圧の高い物質の投与により、腎の近位尿細管上皮細胞が空胞状に腫脹する変化であると定義づけた。その成因として高浸透圧物質が糸球体濾液中に出て尿細管内の浸透圧を高め、尿細管周囲組織および毛細血管から尿細管上皮内に水分を吸収して水腫様変化をきたすという説³⁸⁾と投与物質が糸球体濾液中から尿細管上皮細胞内に再吸収され、細胞内が高浸透圧になるため、水分をひきよせて水腫様腫大をきたすという説³⁷⁾とがある。

その後、蔗糖^{34,38-43)}、マンニトール^{43,44)}、ブドウ糖^{38,43)}、デキストラン^{43,45-48)}等を用いての実験報告が散見されるようになった。しかしこれらの実験ではヒトの通常投与量に比してはるかに大量を投与しているものでその組織変化も最大限の変化が起るのは当然であろう。そこで著者はヒトでの1日必要カロリー全部を最も一般的に用いられるブドウ糖溶液として中心静脈内投与と実験を行なった。すなわち生理的最大限度での変化を見たという点に意義があるわけである。

Anderson⁴⁹⁾によると高張蔗糖液投与で見られるいわゆるosmotic nephrosisはsevere hydropic degenerationに相当し、そのhydropic degenerationの軽度なものがsevere cloudy swellingであるとし、これらの所見が連続した細胞実質変性の一過程で、reversibleなものからsevereな変化までであると述べている。著者の実験で見られた「混濁腫脹」という所見はこのcloudy swellingに相当するもので、軽度のosmotic nephrosisと言っても良からう。しかし軽度とは言っても、腎尿細管上皮細胞の尿細管腔を認めないまでの高度の混濁腫脹およ

び核の変化はすべて細胞実質の変性を意味しており細胞のhomeostasisを崩してしまっている状態と考えられる。そしてこういった変化に伴って肝の脂肪変性も同じように起っている。

このような実質変性や代謝異常からさらに変性が進めばnecrosisあるいはtubulorexysの状態にまで悪化進展することも充分予想される。

一方腎機能の点から見ると、上記所見の如き変化ではまだ機能障害は明確には認められない。ということは臨床検査で一見正常であっても、ある程度の組織変化は起っている可能性が高いということも考えられるわけである。蔗糖投与の場合はPSP値が低下するという報告がある。³⁴⁾逆に腎機能低下時にosmotic nephrosisが起り易いという説¹³⁾もあり、脱水³⁹⁾、腎乏血、尿停滞⁴⁵⁾などの因子が重要であるとも言われる。著者の実験でも脱水は非常に重要な因子となっており、輸液の高浸透圧と共に注意すべき事柄と考える。さらに剖検例にも見られた如く、全身状態不良すなわち腎血流量減少も重要な因子であると思われる。

一方デキストランの場合は、それ自身が細胞異物として作用するので、それだけ細胞障害度が強く、腎不全に移行することが考えられ、最近ではデキストランによるosmotic nephrosisが腎不全の原因であるという報告^{45,50)}が見られ、これをdextran nephrosisと別と呼んだほうが良いという説⁵⁰⁾も見られる。

デキストラン以外の物質でも条件によっては同様に腎不全を起さないと限らないと思われる。今までに述べた如き細胞実質変性の程度に応じて腎機能も何らかの変化があるはずであるが、これらを良く反映する腎機能検査についてさらに検討する必要があると考える。

第5章 結 語

経静脈高カロリー栄養法で十分なカロリーを投与するためには、どうしてもある程度の高張液を投与しなくてはならない。したがって高浸透圧輸液の影響が問題となってくる。著者はこの高浸透圧輸液の及ぼす影響を調べるために、最も一般的に用いられているブドウ糖についての急性および慢性実験を行ない、さらに臨床剖検例の組織変化について検討した結果、次の結論を得た。

1. 急性実験群では1.25g/kg/hrのブドウ糖を投与したが、血液・尿検査所見では予想したよりは変

動が少なかった。高濃度投与群より低濃度投与群の方が利尿が強かった。利尿の程度は同時に与えられる水分量が大いに影響があるようである。

2. 組織学的所見では腎の近位尿管上皮細胞の混濁腫脹の程度は投与濃度と高度の相関を認めた。すなわち高濃度投与群は低濃度投与群に比し著明な変化を示した。脱水がある場合、組織変化はなお一層増強されると考えられる。肝組織所見も同様に高張糖液により著明な変化をきたした。

3. 果糖の同量投与では組織障害を認めず全身状態も良好であった。キシリトール投与では高度の代謝性アシドーシス及び血清浸透圧の上昇をきたし、全例死亡した。高濃度キシリトール投与は注意すべきである。

4. 慢性実験では血糖・尿糖ともに正常値であったが、1.25g/kg/hr以上の量では血清浸透圧の上昇を認めた。組織学的には、肝・腎組織の荒廃が著しかったが、他の因子の影響も多分に考慮する必要がある。

5. 臨床剖検例で腎にosmotic nephrosisの所見が認められたもの13例で、そのうちデキストラン併用例が7例あった。デキストラン併用例の全例に、osmotic nephrosisの所見を認めたが、その程度とデキストラン投与量、投与期間との間に相関は見られなかった。輸液組成別に分類すると、糖のみ輸液群で消耗性色素である肝リポフスチンが多く見られた。臨床例では輸液以外に加担する因子が多く、平均的な結論は得られにくい。経静脈的栄養投与が十分管理されない場合、諸臓器に対してかなりの負荷となるという点を常に念頭において経静脈高カロリー栄養法を慎重に行なうべきであると考えられる。

稿を終るに臨み、御指導・御校閲を賜った砂田輝武教授に深甚なる謝意を表わすと共に国立松山病院病理検査室森脇昭介博士及び国立岡山病院病理検査室柳田公佑博士ならびに岡山大学医学部第2外科教室大本武千代講師はじめ研究室諸氏の御指導、御助力に心から感謝致します。

文 献

- 1) Dudrick, S. J., Wilmore, D. W., Vars, H. M.: Long-term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients. *S. Form.*, **18**: 356, 1967.
- 2) Schubert, O. and Wretling, A.: Intravenous infusion of fat emulsions, phosphatides and emulsifying agents. Clinical and experimental studies. *Acta Chir. Scand.*, Suppl.: 278, 1961.
- 3) Dudrick, S. J., Wilmore, D. W., Vars, H. M. and Rhoads, J. E.: Long-term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. *Surgery*, **64**: 134, 1968.
- 4) Peaston, M. J. T.: Design of an intravenous diet of amino-acids and fat suitable for intensive patient-care. *Brit. Med. J.*, **2**: 388, 1966.
- 5) 山村秀夫: 酸塩基調節. *日医会誌*, **71**: 871, 1974.
- 6) 本多憲児: 腎機能検査. *外科治療*, **30**: 635, 1974.
- 7) 永津正章: 老人手術に関する腎機能の研究 (術後最高浸透圧濃度を中心として). *日外会誌*, **67**: 940, 1966.
- 8) 丸野義和: 体液平衡異常と腎臓. **24**, 南江堂, 東京, 1970.
- 9) Ganong, W. F.: 松田幸次郎, 市岡正道, 八木欽治共訳: 医科生理学展望, VII 尿の生成と排泄, 499, 丸善書店, 東京, 1974.
- 10) 安藤義孝: 外科的疾患における free water clearance の意義. *日外会誌*, **75**: 1017, 1974.
- 11) 十九浦敏男: Free water clearance による術後急性腎不全の早期診断及び余後判定. *日外会誌*, **75**: 921, 1974.
- 12) Baek, S. M., Brown, R. S. and Shoemaker, W. C.: Early prediction of acute renal failure and recovery. 1. Sequential measurements of free water clearance. *Ann. Surg.*, **177**: 253, 1973.
- 13) Janssen, C. W. Jr.: Osmotic nephrosis. A clinical and experimental investigation. *Acta*

- Chir. Scand., **134**:481, 1968.
- 14) 小島瑞, 高橋潔: 蓄積性細胞内皮症. 臨床科学, **3**:701, 1967.
 - 15) 小林忠義, 影山圭三: 病理組織標本の作り方. 第2版:182, 医学書院, 東京, 1964.
 - 16) 森田造: 経静脈高カロリー輸液の現況. 医学のあゆみ, **84**:15, 1973.
 - 17) 砂田輝武, 志水浩, 大本武千代, 田渕三郎, 藤谷良幸, 木村穂積: 糖質補給. 外科診療, **11**:559, 1969.
 - 18) Gamble, J. L.: 高橋忠雄他訳: 水と電解質. 医歯薬出版株式会社, **138**, 1961.
 - 19) 青地修, 佐美好昭, 宮野英範: ICUにおける非経口完全栄養法について. 日本医事新報, 2504号:22, 1972.
 - 20) 井口潔, 池田恵一, 戸田智博: 非経口栄養としての輸液. 診断と治療, **56**:413, 1968.
 - 21) Beal, J.M., Smith, J.L. and Frost, P.M.: Studies in the utilization of fructose administered intravenously in man. Surg., **33**:721, 1953.
 - 22) Lockhart, C.E. and Elman, R.: The effect of intravenous glucose and amino acids of glycosuria and urinary output in humans. S.G.O., **88**:97, 1953.
 - 23) Geyer, R.P.: Parenteral nutrition. Physiological Reviews, **40**:150, 1960.
 - 24) Scribner, B.H., Cole, J.J., Christopher, T.J., Vizzo, J.E., Attkins, R.C. and Christopher, R.B.: Long-term total parenteral nutrition. J.A.M.A., **212**:457, 1970.
 - 25) 葛西森夫, 小野寺時夫: 経中心静脈高カロリー輸液法 (その1). 治療, **52**:549, 1970.
 - 26) Johnson, G. and Lambert, J.: Responses to the rapid intravenous administration of an overload of fluid and electrolytes in dogs. Ann. Surg., **167**:561, 1968.
 - 27) 生形圭: 手術後の補液. 血液と脈管, **3**:785, 1972.
 - 28) 尾上久吾, 猪井重幸, 福田豊, 河野圭二, 小橋邦維: 果糖代謝における最近の知見とその臨床的応用. 日本臨床, **21**:132, 1963.
 - 29) 岡博: 糖質輸液. 臨床科学, **7**:838, 1971.
 - 30) 浅野誠一, 松本駿, 片岡邦三, 厚治秀行, 和田孝雄, 堺秀人, 東久彦: Xylitol に関する実験的研究と臨床応用例の観察. 診断と治療, **55**:1881, 1968.
 - 31) Thomas, D.W., Edwards, J.B. and Edwards, R.G.: Examination of xylitol. New Engl. J. Med., **283**:437, 1970.
 - 32) Donahoe, J. F. and Powers, R. J.: Biochemical abnormalities with xylitol. New Engl. J. Med., **282**:690, 1970.
 - 33) 服部芳夫, 佐藤圭子, 堀孝郎, 池園悦太郎: 高張液輸液によると思われる術後急性腎不全. 日本医事新報 2464号:13, 1971.
 - 34) Helmholtz: Renal changes in the rabbit resulting from intravenous injection of hypertonic solution of sucrose. J. Pediat., **3**:144, 1933.
 - 35) Anderson, W. A. D. and Bethea, W. R. Jr.: Renal lesions following administration of hypertonic solutions of sucrose. Report of six cases. J.A.M.A., **114**:1983, 1940.
 - 36) Allen, A. C.: The kidney. 8. Diseases of the tubules. Grune & Stratton, **324**, 1962. New York.
 - 37) Rohr, H. P. und Zollinger, H. U.: Die sogenannte "Zuckerspeicherniere" unter besonderer Berücksichtigung elektronenoptischautoradiographischer Untersuchungen mit ¹⁴C-Saccharose. Virchows arch. Path. Anat., **341**:115, 1966.
 - 38) Lindberg, H. A., Wald, M. H. and Barker, M. H.: Renal changes following administration of hypertonic solutions. Arch. Int. Med., **63**:907, 1939.
 - 39) Rigdon, R. H. and Cardwell, E. S.: Renal lesions following the intravenous injection of a hypertonic solution of sucrose. A clinical and experimental study. Arch. Int. Med., **69**:670, 1942.

- 40) Wilmer, H. A.: The mechanism of sucrose damage of the kidney tubules. *Amer. J. Physiol.*, **141**: 431, 1944.
- 41) Janigan, D. T. and Santamaria, A.: A histochemical study of swelling and vacuolation of proximal tubular cells in sucrose nephrosis. *Amer. J. Path.*, **39**: 175, 1961.
- 42) Trump, B. F. and Janigan, A. T.: The pathogenesis of cytologic vacuolization in sucrose nephrosis. An electron microscopic and histochemical study. *Lab. Invest.*, **11**: 395, 1962.
- 43) Maunsbach, A. B., Madden, S. C. and Latta, H.: Light and electron microscopic changes in proximal tubules of rats after administration of glucose, mannitol, sucrose or dextran. *Lab. Invest.*, **11**: 421, 1962.
- 44) Discala, V. A., Mautner, W., Cohen, J. A., Levitt, M. F., Churg, J. and Yunis, S. L.: Tubular alterations produced by osmotic diuresis with mannitol. *Ann. Int. Med.*, **63**: 767, 1965.
- 45) 木村茂三: 低分子デキストランによる浸透圧性腎症の臨床病理学的研究. *日腎誌*, **11**: 605, 1969.
- 46) 宇都宮譲二, 徳永剛, 上杉和孝, 青木望, 横川正之: 低分子デキストランと急性腎不全. *診断と治療*, **56**: 127, 1968.
- 47) Mowry, R. W., Longley, J. B. and Millican, R. C.: Histochemical demonstration of intravenously injected dextran in kidney and liver of the mouse. *J. Lab. Clin.*, **39**: 211, 1952.
- 48) Diomi, P., Engberg, A., Ericsson, J. L. E., Matheson, N. A., Norman, J. N. and Shearer, J. A.: Studies on renal tubular morphology, toxicity and function after large doses of dextran 40 in the dog. *Acta Chir. Scand.*, **135**: 345, 1969.
- 49) Anderson, W. A. D.: *Pathology*. 6 ed. 1: 76, Mosby Co. USA, 1971.
- 50) 小島瑞, 高橋潔, 笠島武, 本多憲児: デキストラン補液の病理学的研究. *日本網内系学会誌*, **7**: 207, 1967.

写真説明

写真1: I群(50%ブドウ糖輸液群)の腎組織弱拡大. 近位尿細管上皮細胞に高度の混濁腫脹を認める(分類: 卅) 尿細管内腔はほとんど閉塞している. 糸球体は正常である. (HE染色×100)

写真2: 写真1の強拡大. 尿細管上皮細胞の混濁腫脹著明. 内腔は閉塞し, 蛋白様円柱を認む. 核は崩壊, 濃縮を認め核小体の腫大変形も見られる. (HE染色×400)

写真3: II群(30%ブドウ糖輸液群)の腎組織. 近位尿細管上皮細胞に混濁腫脹を認む(分類: 卅) 尿細管内腔は狭窄を認めるが実質組織はほぼ正常である. (HE染色×100)

写真4: III群(20%ブドウ糖輸液群)の腎組織. 近位尿細管の一部に腫大を認める(分類: +). (HE染色×100)

写真5: IV群(15%ブドウ糖輸液群)の腎組織. 全体に近位尿細管上皮細胞の軽い腫大を認める(分類: ±). (HE染色×100)

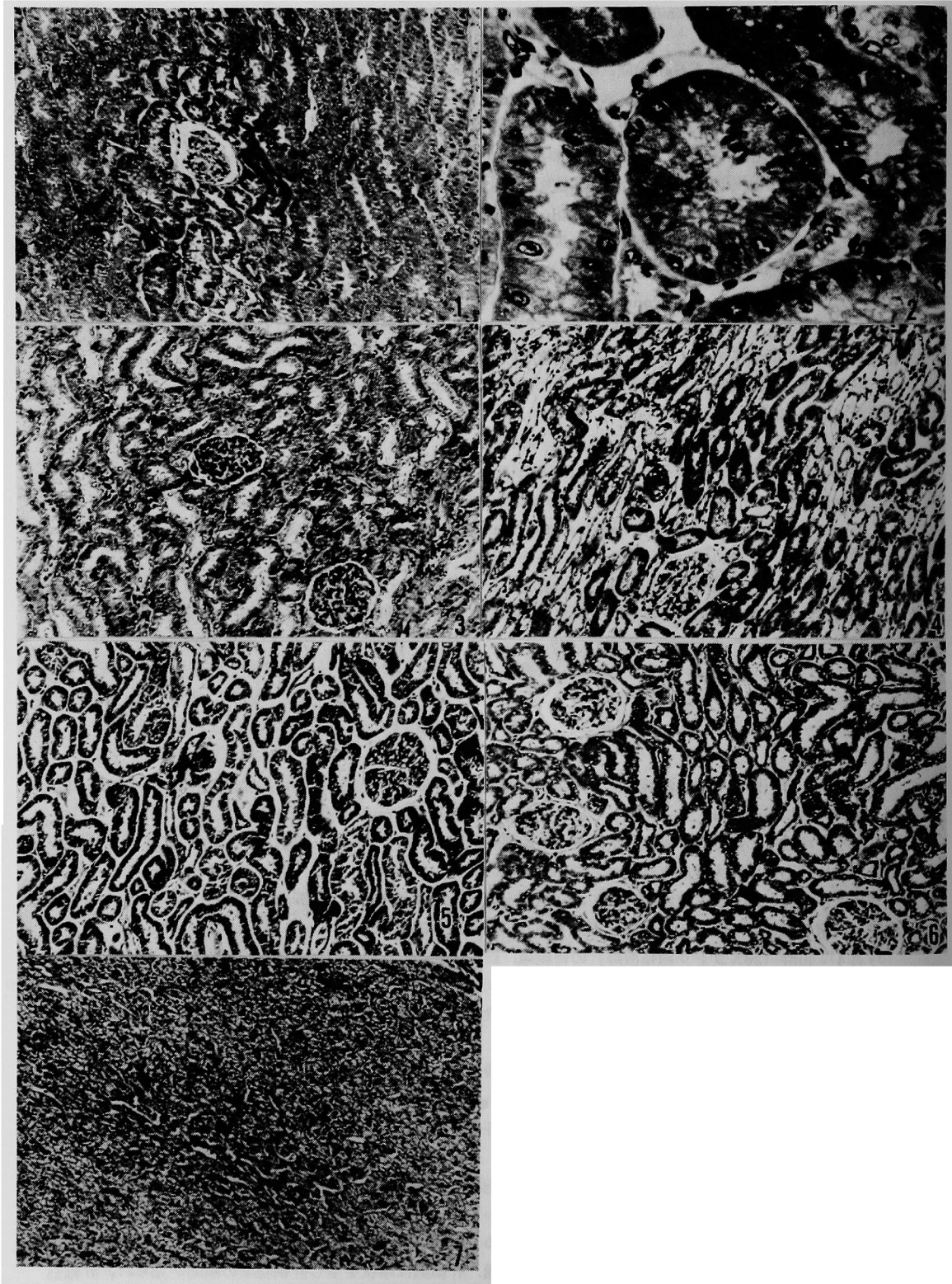
写真6: V群(5%糖加ラクテートリンガー液輸液群)の腎組織. 尿細管腫大を認めず(分類: -). (HE染色×100)

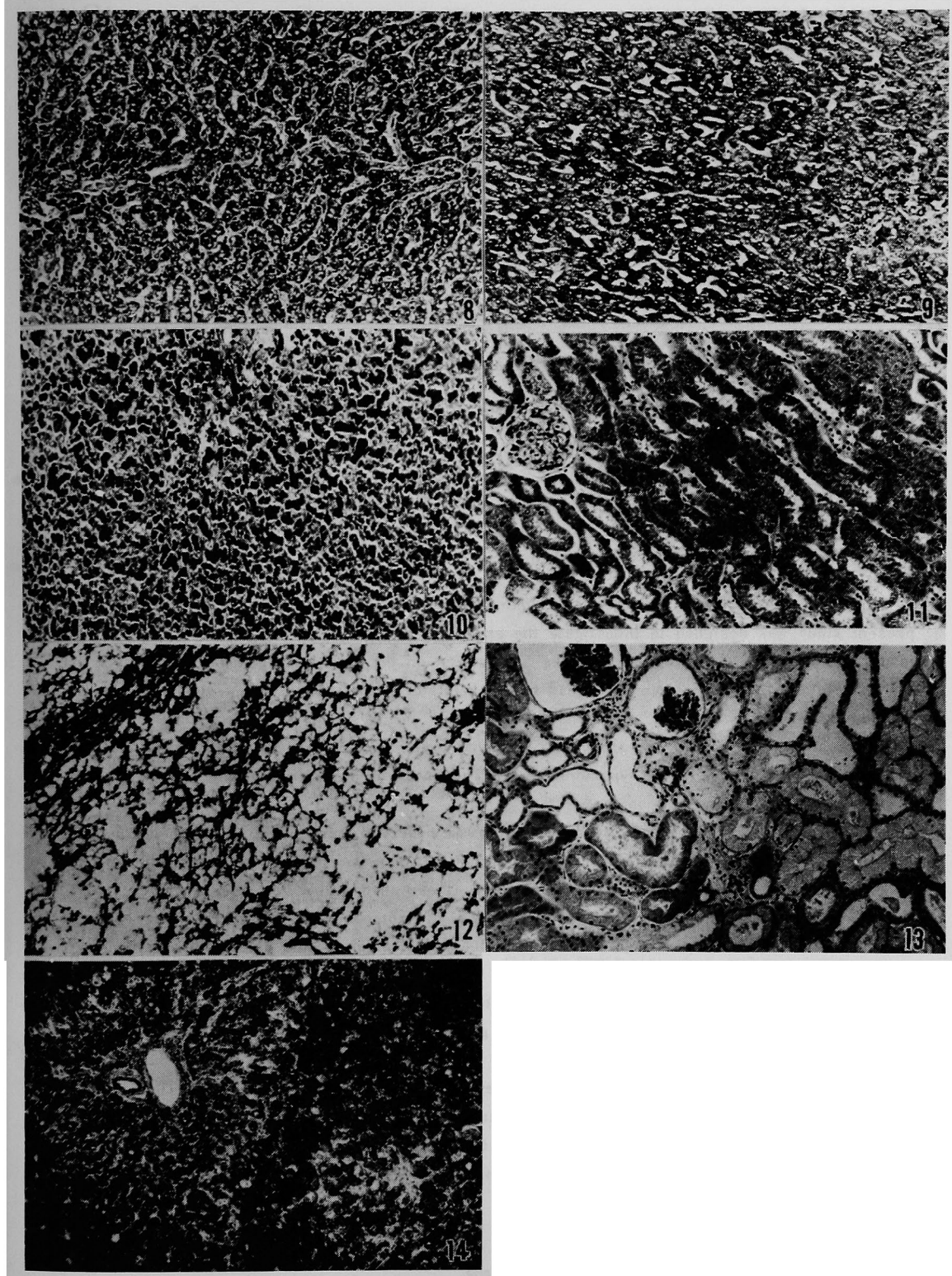
写真7: I群の肝組織. 全体に微細空胞を有し, 肝細胞構築の乱れを認む. 脂肪変性(+), 核の偏在性も認められる. (HE染色×100)

写真8: II群の肝組織. 肝細胞のビマン性微細空胞を有す脂肪変性が見られるが, 肝細胞質の腫脹は軽度となっている. (HE染色×100)

写真9: III群の肝組織. ごく軽度の空胞変性を認める. (HE染色×100)

写真10: VII群(20%キシリトール輸液群)の肝組織. 肝細胞は球状を呈し肝細胞索の離開が見られ, 肝細胞





壊死の状態である。(HE染色×100)

写真11: 長期実験例の腎組織. 尿細管上皮細胞の混濁腫脹は著明で分類: Ⅲに相当する所見である. 空胞は認めない。(HE染色×100)

写真12: 長期実験例の肝組織. 肝細胞の構造は不明となり強度の実質変性を認む. ズダンⅢ染色(—), 急性肝壊死に近い所見である。(HE染色×100)

写真13: 剖検症例 E. T. の腎組織. 空胞変性あり, osmotic nephrosisの所見である. 尿細管上皮細胞の腫脹, 淡明化を認む。(HE染色×100)

写真14: 剖検症例 T. F. の肝組織. 著明な脂肪球の沈着を認め, 脂肪肝の状態である。(ズダンⅢ染色×150)

Experimental and clinical study of the histological changes after administration of hyperosmolar solution

Koji Maeshima

Department of Surgery, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Terutake Sunada, M. D.)

Intravenous hyperalimentation requires hyperosmolar solution to supply sufficient calorie. The present study was designed to investigate the effect of hyperosmolar solution on various organs in dogs. Further investigation in man was carried out on the pathologic changes of the liver and kidney obtained from the autopsy who had been administered intravenous hyperalimentation. The conclusion as follows.

1. In the acute experiment, the group that received hypertonic glucose solution showed much more diuresis than that of more hypertonic ones. The grade of diuresis seemed to be related to the volume of water that was infused.
2. Cloudy swelling of the proximal kidney tubules was observed markedly in the higher glucose concentration group and there was high correlation between the change of tubules and glucose concentration. When dehydration was accompanied, these changes became more severe.
3. In the group infused fructose, the tissue damage was not observed. In the group infused xy-litol, the liver and kidney damage was remarkable and all animals died during the experiment.
4. In the autopsy study, osmotic nephrosis was found 13 of 35 cases that had been administered intravenous hyperalimentation. All 7 cases that had been infused dextran showed osmotic nephrosis but there was no relation between the grade of osmotic nephrosis and infused volume or time of infused dextran.
5. Study of different combination of solutions revealed that lipofuscin of the liver which means consumption pigments was noticed in the group infused glucose exclusively.

Therefore careful considerations should be taken on the possibility of over-load to the various organs during intravenous hyperalimentation.