

広範な一過性腸管虚血による粘膜組織の 障害とその修復過程

——血行再開直後の補助療法の効果を含めて——

萩 原 勉 彦

信州大学医学部第1外科学教室

(主任: 林 四郎教授)

INTESTINAL MUCOSAL DAMAGE SUBSEQUENT TO TEMPORARY, MASSIVE INTESTINAL ISCHEMIA AND ITS HEALING PROCESS, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE EFFECT OF SUPPORTIVE THERAPY

Michihiko OGIWARA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

(Director : Prof. Shiro HAYASHI)

OGIWARA, M. *Intestinal mucosal damage subsequent to temporary, massive intestinal ischemia and its healing process, with special reference to the effect of supportive therapy.* Shinshu, Med. J., 29 : 687-706, 1981

Many problems about the mechanisms and treatment of the grave situation in acute occlusion of the superior mesenteric artery (SMA) still remain unsolved. The pathophysiology of mesenteric infarction was studied in canine experiments in its morphological and hemodynamic aspects.

The proximal portion of the SMA was temporarily clamped to induce massive intestinal infarction, and some relationships among the duration of occlusion of the SMA, subsequent intestinal mucosal damage, tissue hemodynamic reactions and survival rates were analysed.

The duration of occlusion of the SMA was significantly reflected in the extent of the intestinal mucosal damage, the recovery pattern in tissue blood flow in the intestinal wall, and post-ischemic survival rates. Significant correlation was observed among the duration of occlusion of the SMA, the response in the proliferation of goblet cells, and the tissue concentration of hexosamine in the intestinal mucosa. Supportive therapy with either phenoxybenzamine, 3%-low molecular weight dextran solution, or aprotinin improved the recovery pattern in tissue blood flow, the healing process of damaged mucosa and also the survival rates after temporary massive intestinal ischemia.

It is concluded that supportive therapy should be performed intensively in the early stage after temporary massive intestinal ischemia.

(Received for publication August 10, 1981)

Key words ; 上腸間膜動脈 (superior mesenteric artery)

腸管虚血 (intestinal ischemia)

熱クリアランス法 (heat clearance technique)

杯細胞 (goblet cells)

組織ヘキソサミン (tissue hexosamine)

I はじめに

腸管梗塞は腸間膜動脈血栓症をはじめとする種々な原因による急性の腸間膜血行障害によりひきおこされるが、とくに広範な腸管梗塞はいったん発症すると、きわめて重篤な病像を示す疾患であり、今世紀前半からかなり注目され、報告例も次第に増加している¹⁾²⁾。しかし血管外科を含む積極的な外科的治療が実施されている今日でも、本症の治療成績は1933年に Hibbard らが記載した死亡率70%とくらべてあまり改善されず⁴⁾¹³⁾、1977年に Boley ら¹⁴⁾が示した救命率54%がその中でも良好な治療成績として注目されている現状である。本症が発症した場合、短時間内に重篤な腸管壁の壊死・穿孔を惹起させ、またショックを伴いやすく¹⁵⁾、さらに心血管系疾患をはじめとした種々な原疾患に伴って発症する場合も多いことなども関係して²⁾¹²⁾適切な治療に与えられた時間的余裕が少なく、外科的治療の開始時期を失いやすい。1970年に Pierce と Brockenbrough¹⁶⁾が報告した症例でも、60%以上の症例が症状発現後24時間以内に死亡しており、早期治療の開始がいかに必要であるかを示している。本症では手術による回復にとっての許容される時間を適確に決められない一面もあるが¹⁷⁾、本症の救命率を上げるためには何よりも早期に外科的治療を開始することが不可欠な条件であり、またいったん虚血に陥った腸管が血行再開によって果たして回復可能か否かを判定する指標も必要である。これまでも虚血腸管の viability を判定する指標を求めめるためにいろいろな実験的検討も加えられてきたが、これらの検討の多くは筋層をも含む腸管壁全層を対象にした不可逆的变化の有無を判定基準としたものであり¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾、しかも腸管ループの部分的虚血実験による成績が多く、そのために腸管虚血に関する許容時間として4~8時間という成績があげられている。しかしこのような許容時間は小範囲な腸管梗塞における壊死部の切除範囲を決定するために適用されても、虚血が腸管の広範囲におよぶ場合にはより短い時間の虚血にも耐えられない危険性もあり、Chiu ら²¹⁾²²⁾も強調しているように、腸

管各層の中で虚血に対する抵抗性が最も弱い粘膜層の障害を対象とすることがより妥当とも考えられる。筆者は腸管全層にわたる壊死が惹起される以前に粘膜層に出現する変化、血行再開後の修復状態、とくに腸管壁組織血流の回復パターンと粘膜層の組織修復像・生存率などとの関連性を明らかにするために一連の実験的検討を行った。

II 対象ならびに実験方法

24時間絶食にした体重10kg前後の雑種成犬を Pentobarbital Natrium (25mg/体重kg) で静脈麻酔し、気管内挿管、呼吸器 (Aika Respirator-R-60) による調節呼吸 (8~10cmH₂O, 18回/分)、20ml/時の速度で生理的食塩水・5%ブドウ糖液の等量混合液による経静脈的輸液を続けながら、無菌的操作下、正中切開により開腹した。上腸間膜動脈起始部周囲の神経叢ならびにこの動脈に伴走するリンパ管、静脈の損傷をできるだけ避けるように努めながら、この動脈起始部を露出させ、腹大動脈分岐部より1cm遠位側の部でブルドック血管鉗子により血管を損傷しないように注意してそれぞれ30分、45分、1、2、3あるいは4時間の一定時間血行を遮断した。これらの各血行遮断実験群において、一定時間の血行遮断実施後、血管鉗子による遮断を解除し、上腸間膜動脈本幹の拍動再開を確認した後、手術野の止血を確実にして腹部正中切開創を一次的に閉鎖した。なおこの間、血行遮断解除直後の1時間にわたり輸液速度をはやめ、30ml/kg/時とした。

このような上腸間膜動脈起始部における一過性血行遮断実験群とともに、下部空腸で10cm離れた2カ所に Doyen 腸鉗子をかけ、壁内血管を遮断するとともに、この空腸ループに流入する腸間膜動脈末梢枝とそれに伴走する静脈をすべて Satinsky 血管鉗子により遮断させ、1時間にわたり部分的な腸管ループに虚血状態をひき起こす実験群を別に設定した。

各実験群において、実験当日、術後第1日に50ml/kg/1日の生理的食塩水・5%ブドウ糖液の等量混合液の輸液を行い、術後2日目から水の経口摂取、次い

で牛乳, dog food などの経口摂取を許し術後の生存状況を3週以上にわたって調べ, 遮断時間の長短と生存率との関係を求める場合, 解除後4日目の生存率を対象にした。

一定期間後に静脈麻酔下に屠殺, 腸管を切除し, 腸管壁の組織修復などを検索するとともにそれぞれの実験群について次のような観察を行った。

A 血行遮断前後の腸管壁血行動態

血行遮断前後の腸管壁血行動態の変化を検討するために, 一部の実験例において血行遮断前, 遮断中, さらに血行遮断解除後1時間にわたり, 下部空腸の腸管内温度, 粘膜下層の熱クリアランス値ならびにpH値などを測定し, これらの諸量を生存率ならびに粘膜の組織修復と対比させた。

1 腸管内温度の測定

静脈麻酔下, 開腹したイヌの体温の下降を防ぐために麻酔剤の追加使用量を実験可能な範囲で最小限にとどめるとともに, 室温を24°C以上に保ち, また実験台の保温にも努め, 実験の全経過を通して直腸内温度の下降を1°C以内に抑えた。腸管内温度測定などのために創外へ引き出した下部空腸を無菌操作下にポリエチレン製バック内に納めて外気への露出を防ぎ, 腸管の測定部分と体壁との間に発泡スチロール板を介在させ, 周囲組織温による影響を遮断した。腸管内温度測定には Thermistor 温度計(日本光電 MGA-III-

219)のワイヤー型感温部を下部空腸壁の小切開孔から腸管腔内に挿入し, 経時的な温度変化を求めた。

2 腸管壁熱クリアランス値の測定

保温に関して腸管内温度測定と同様な配慮を払いながら, 交叉熱電対式組織血流計(シンコーダー, CET-202, シンエイ)のワイヤー型エレメントを下部空腸の漿膜面から筋層を貫通させ, 粘膜下層まで挿し, できるだけ粘膜基部に接しさせて腸管壁熱クリアランス値を経時的に測定した。この際, 腸管の蠕動運動などによる感熱部の移動を防ぐために, エレメントの腸管壁刺入部で腸管の漿膜面にエレメントを縫着させ, 測定用エレメントの加熱接点に通電・加熱しながら, 測定値が安定したことを確認した後に遮断実験を開始した。血行遮断前後の熱クリアランス値の消長を記載する際, 熱クリアランス計の補償回路にかかる電圧の変化を直流増幅器(日本光電 AD2-22)で増幅の上, 熱ペン式記録器(日本光電 WT-201)で連続記録した。このようにして記録した熱クリアランス計の補償回路にかかる電圧について, 遮断開始前値と遮断中の最低値との差を求め, これを基準にして遮断前値と遮断解除後各時点における測定値との差を%変化で表記した。なお, 遮断解除直後に出現する極端な血流変化に関連して逆転現象などが²⁰⁾出現することがあるので, この実験においては遮断解除直後の測定値を除外し, 解除後5分以降の測定値を検討の対象にした。

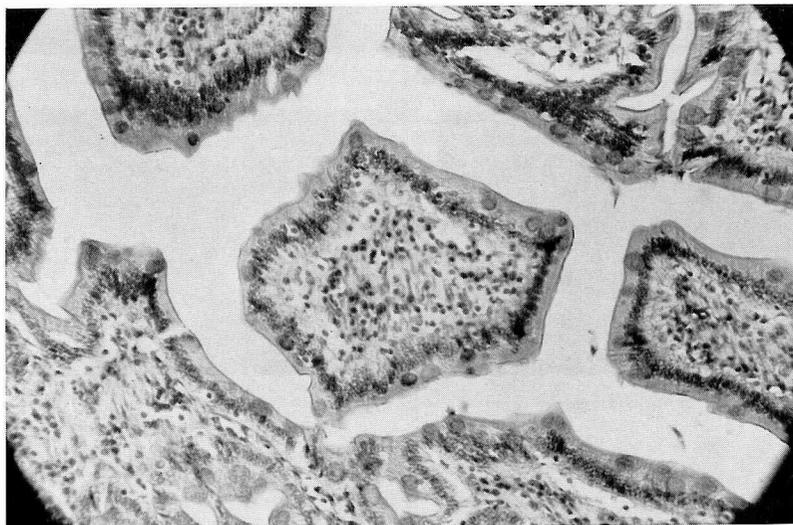


写真1 正常なイヌ下部空腸の絨毛基部横断面(×100)

この写真中央のように, イヌ小腸各部の絨毛基部を横断した標本で, alcian blue-PAS 重染色を行った組織像について杯細胞数と円柱上皮細胞数, さらに両者の比率を求めた。

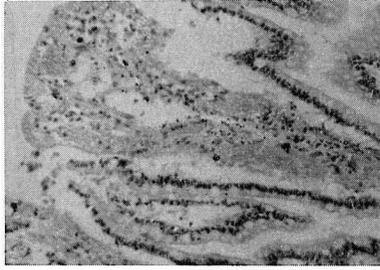
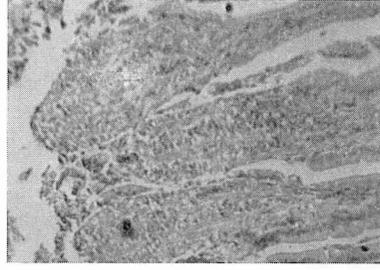
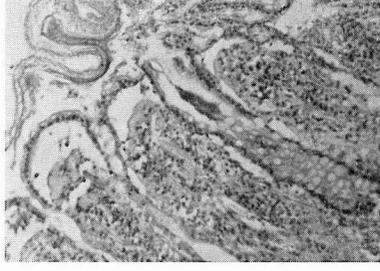
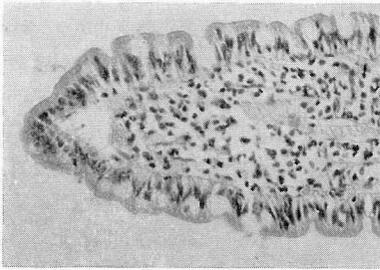
小腸粘膜組織像	高 度	中 等 度	軽 度	変 化 な し
出 血				

図1—A イス上腸間膜動脈血行遮断と腸管異常所見の基準（光顕像）

広範な一過性腸管虚血と修復過程

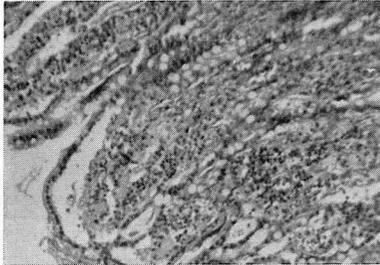
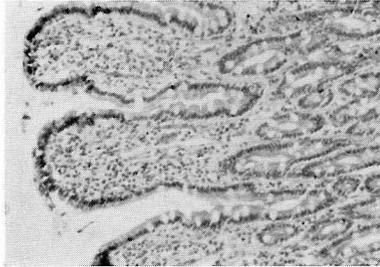
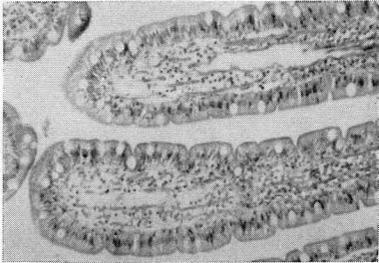
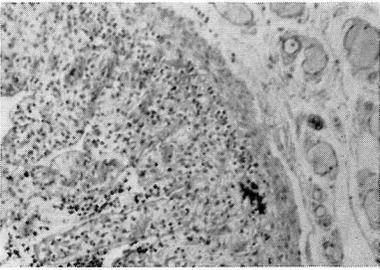
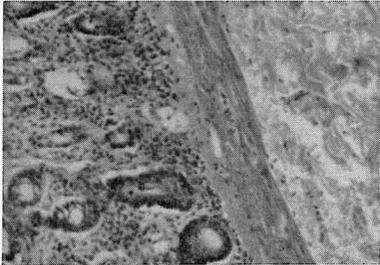
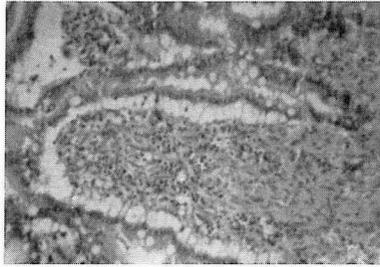
小腸粘膜組織像	 <p data-bbox="403 1599 430 1711">細胞浸潤</p>			<p data-bbox="175 363 203 475">変化なし</p> 
浮腫				

図1—B イス上腸間膜動脈血行遮断と腸管異常所見の基準（光顕像）

3 腸管粘膜下層における組織 pH 値

下部空腸の長軸に沿い、しかも漿膜面から筋層方向に向けて斜めの小切開を加え、この方向に針型 pH 電極 HORIBA No. 6201 を粘膜下層まで挿入し、針状電極の感応部が粘膜下層に十分埋没されるようにし、遮断前から遮断中、遮断解除後 1 時間にわたり粘膜下層の組織 pH 値を pH メーター (HITACHI-HORIBA pH meter/M-7) で経時的に測定し、記録した。

なお、熱クリアランス値ならびに pH 値の測定はすべて対腸間膜付着側において行った。

B 血行遮断解除後の小腸粘膜組織像

各血行遮断時間の群について、遮断解除後短時日に、あるいは 4~7 日までの生存例においては 3~7 日目の各時点で、上部空腸、下部空腸、さらに回腸末端部から 10cm 口側の各部分から採取した腸管壁全層を光顕用試料とし、cetyl pyridinium chloride を加えた 10% formalin 液で固定し²⁴⁾、hematoxylin-eosin 染色とともに、alcian blue-PAS 重染色によるムコ物質に富む細胞、杯細胞の染色を行った。絨毛基部を横断した標本(写真 1)に対し、これらの染色を行った組織像について杯細胞数と円柱上皮細胞数、さらに両者の比率を求め、小腸各部位における杯細胞の分布と比率、さらに虚血解除後に認められるこれらの値の消長を粘膜組織像とともに検討した。なお粘膜組織像に認められる変化の程度について図 1 のような基準を設け、各実験例における虚血に関連した基本的な変化を高度な変化、中等~軽度な変化、変化なしの 3 群に分類した。すなわち粘膜層の循環障害に基づく変化を中心に観察し、sloughing、固有層の出血、細胞浸潤、上皮下腔の拡大を含めた粘膜組織の浮腫性変化などを指標とした。sloughing については絨毛先端の上皮下腔 (Gruenhagen's space) の拡大が進んだ状態を軽度な変化とし、さらにこの拡大が絨毛側壁にまでおよび、絨毛の粘膜上皮層が固有層から浮上し、一部絨毛先端に粘膜上皮の欠損が出現した状態を中等度な変化、さらに裸の粘膜固有層が多数の絨毛で露出した所見を高度な変化とした。粘膜固有層への出血については毛細血管の拡張、充満像を伴い、赤血球の漏出が認められれば軽度な変化とし、この所見が多数の絨毛に広範にわたって認められれば中等度な変化とし、さらに血管外の赤血球の密度が増し、絨毛固有層の広範を占めれば高度な変化とした。細胞浸潤については円形細胞浸潤が対照における固有層内の密度とくらべてわずかながら増加すれば軽度な変化とし、固有層の組織

構築を覆い隠すまでに浸潤細胞の密度が増せば高度な変化とし、この中間の所見を中等度な変化とした。浮腫については絨毛の粘膜下腔の拡大を伴う程度を軽度、さらに粘膜下腔にも浮腫がおよべば中等度な変化とし、この変化が顕著で広範にわたれば高度な変化とした。

C 腸管壁の組織内 hexosamine 濃度

小腸各部位から採取した腸管片をただちに生理的食塩水で軽く洗滌した後、凍結保存し、できるだけ早い時期に常温下で融解させ、粘膜層と筋層・漿膜とに分離させた。この際、粘膜下層を粘膜層に加えるように操作し、粘膜ならびに筋層・漿膜組織をそれぞれ細切した上で、ethylalcohol, acetone, ethyl ether で脱脂乾燥後、秤量した。この試料をそれぞれ共栓付試験管に入れ、蒸留水 1 ml を加えて 30 分間放置し、さらに 8N-HCl 1 ml を加えて恒温槽で 100°C、9 時間加水分解し、その濾液 (東洋濾紙 No. 7 を使用) を中和した後、Elson-Morgan 法²⁵⁾⁻²⁸⁾に基づき hexosamine 濃度を測定、乾燥重量あたりの組織 hexosamine 濃度を求めた。

D 補助療法の効果

これらの対照各実験群における検討とともに、小腸粘膜に広範な虚血性病変が出現する 1 時間血行遮断群²¹⁾を対象に、血行遮断解除直後 1 時間の間に 30 ml/kg の速度で与える輸液に、phenoxylbenzamine 1 ml/kg の添加、あるいは普通の輸液のかわりに 3% 低分子 dextran (LMWD) 液 30 ml/kg 時の点滴静注を行うか、あるいは aprotinin (Trasyol) 10,000 KIU/kg を血行解除直後ならびに 24 時間後に静注する、以上 3 種の補助療法のうち、1 種以上の補助療法を実施し、普通の輸液のみの対照群における成績と対比させながら、血行遮断解除後の腸管壁組織血流の回復パターンならびに腸管組織修復過程に与える影響を検討した。

なお腸管内温度、熱クリアランス値などの測定値については平均値±標準偏差を求め、また各群間の測定値の差を t 検定により有意差の有無を求めた。

III 成績

A 上腸間膜動脈の血行遮断に伴う腸管壁の形態的变化 (肉眼像)

イスの上腸間膜動脈の起始部で血行を遮断すると、上部空腸から横行結腸の中間部近くまで即時に漿膜面が蒼白となると同時に、約 5 分間にわたり腸管壁には輪状の収縮を伴った分節状で不規則な激しい蠕動運動

広範な一過性腸管虚血と修復過程

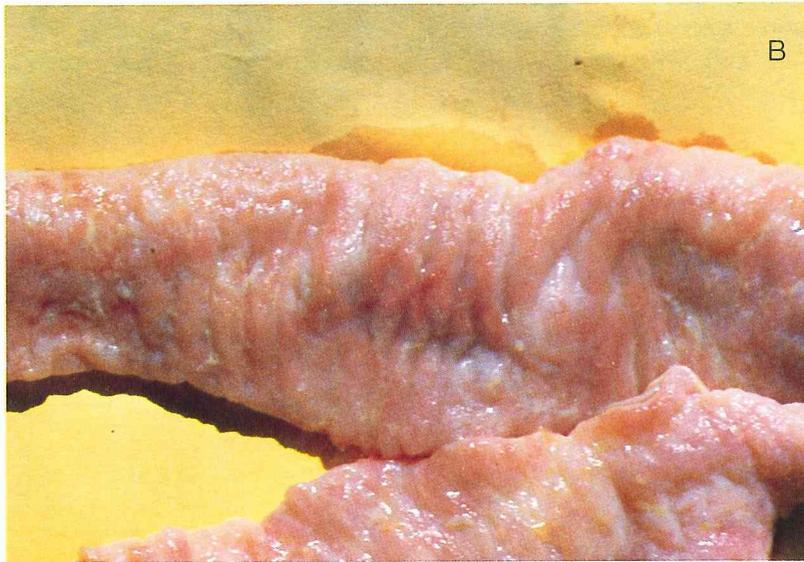
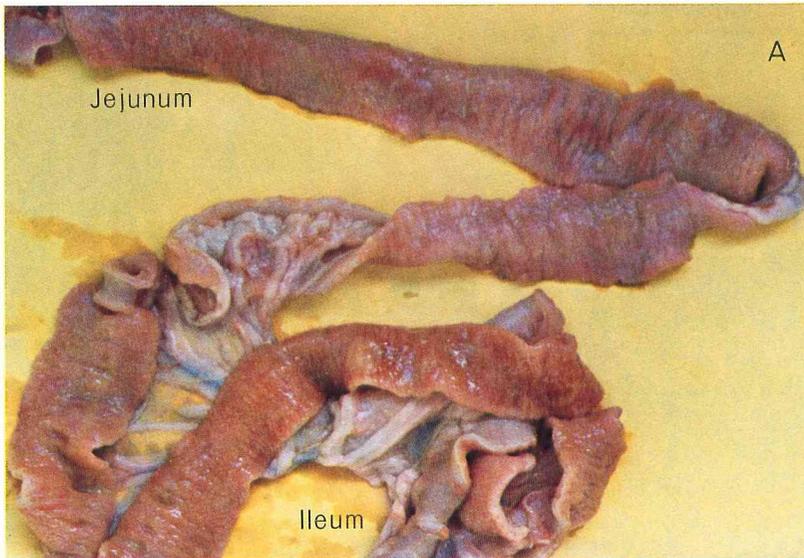


写真2 イヌの上腸間膜動脈起始部における1時間の一過性血行遮断解除後4日目生存例の小腸粘膜面

- A: 特に口側小腸の粘膜に浮腫が目立ち、この実験例では下部空腸に出血巣が認められる。
- B: 同一例の口側空腸の粘膜面 高度な浮腫とびらん(写真左上)が認められる。

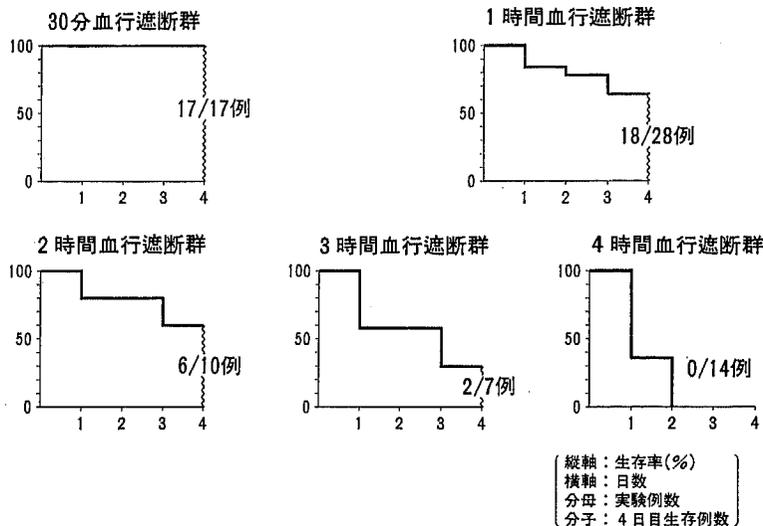


図2 イヌ上腸間膜動脈起始部における一過性血行遮断と血行遮断解除後の生存率

が出現する。その後この蠕動運動は次第に緩徐となり、遮断開始後30分～1時間の間に消退するとともに、腸管全体が次第に弛緩した状態となり、漿膜面の色調は暗赤色となる。これらの実験群のうち、30分間血行遮断群では血行遮断解除後すみやかに、また1時間血行遮断群でも緩徐ではあるが漿膜面の色調は回復し、腸管壁の腸間膜附着部において上腸間膜動脈の最終枝の拍動も明瞭になる。しかし血行遮断を1時間以上続けた実験群では、解除後1時間の観察時間中に腸管壁は多少とも浮腫状となり、さらに4時間血行遮断群になると、遮断解除後も腸管壁は顕著に弛緩しており、漿膜面の色調も血行遮断解除後むしろより暗赤色となり、上腸間膜動脈の最終枝のみならず、より中枢側の動脈性の拍動もきわめて弱く、時間の経過とともにさらに微弱となる。一方、粘膜面の肉眼所見は、50分以上血行遮断を続けた実験例では解除後3時間ですでに広範な浮腫や出血巣が出現し、この粘膜浮腫は3～4日を経ても多少とも残り、とくに上部小腸において他の部位よりも顕著である(写真2)。

B 血行遮断時間と遮断解除後の生存率

イヌ上腸間膜動脈起始部において30分間血行を遮断した実験群では遮断解除後3週間にわたる観察期間中全例生存しており、その間に下痢もほとんど認められなかった。45分間血行遮断群でも遮断解除後の生存率はきわめて高い(12例中10例生存)が、1時間血行遮断群では遮断解除後1～2日目から粘血便を伴った頻

回の下痢も出現し、広範な出血、浮腫、びらんなどの粘膜病変が改善されないまま、解除後4日以内に36%の実験例が死亡した。さらに血行遮断時間を延長させると、遮断解除後の死亡例が増加し、4日目の生存率

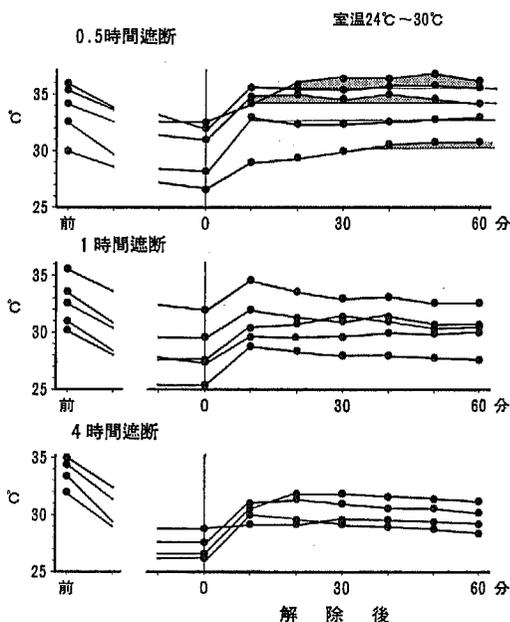


図3 イヌ上腸間膜動脈起始部における一過性血行遮断と、遮断解除前後の腸管内温度(下部空腸で測定)

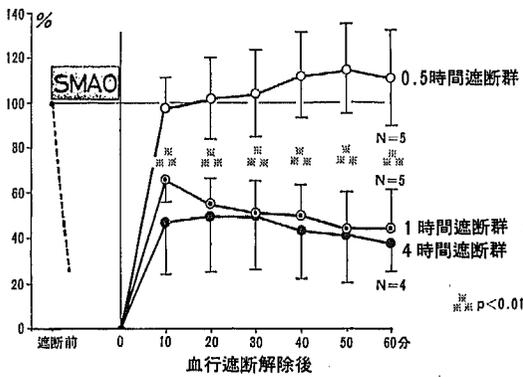


図4 イヌ上腸間膜動脈血行遮断と腸管内温度の回復(下部空腸)
血行遮断前値と血行遮断終了時点の温度差を基準として、血行再開後の各時点における回復を%で求めた。

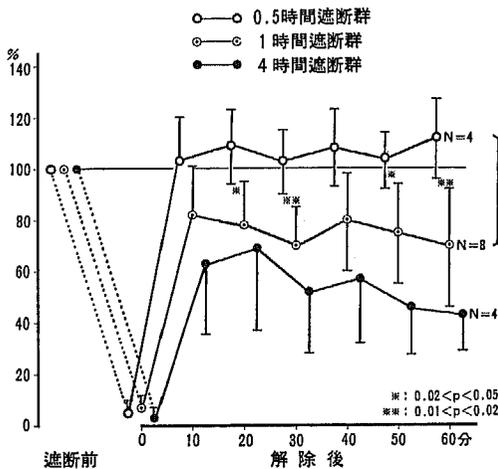


図5 イヌ上腸間膜動脈起始部における一過性血行遮断と、遮断解除後の腸管壁熱クリアランス値(下部空腸、粘膜下層で測定)

は2時間血行遮断群で60%、3時間血行遮断群では27%となり、血行遮断を4時間続けた群では遮断解除後いずれもすみやかにショック状態が進行し、全例が2日以内に死亡した(図2)。しかし、これら各群では腸管壁全層を貫く壊死や穿孔は認められなかった。

C 血行遮断時間別にながめた遮断解除後の組織血行

1 腸管内温度(図3)

24~30°Cの室温下で、30分間血行遮断群では血行

遮断中低下していた腸管内温度が遮断解除後すみやかに遮断前値に回復し、さらに遮断前値を0.5~1°C前後上回る実験例も認められた。一方、遮断解除後死亡例が多い血行遮断1時間以上の群では腸管内温度の回復速度が遅く、しかも遮断前の温度にまで回復しない(図4)。

2 腸管壁の熱クリアランス値(図5)

30分間血行遮断群においては、血行遮断中に低下していた腸管壁粘膜下層における熱クリアランス値が遮断解除後10分以内に遮断前値にもどり、さらにその後遮断前値を5~10%前後上回る測定値を示すのに対して、1時間血行遮断群では血行遮断解除後の熱クリアランス値の回復は遅く、血行遮断解除後1時間を経過しても遮断前値の75%前後に復帰するのに過ぎず、この群における血行遮断解除後20分以後の各時点における測定値は30分間血行遮断群の測定値とくらべて明らかに低い値を示した(0.02 < P < 0.05)。さらに4時間血行遮断群では遮断解除後の熱クリアランス値の回復はきわめて悪く、遮断解除後10分目の測定値では遮断前値の60%前後にしか回復せず、さらにその後再び低下する傾向を示し、遮断解除後60分の時点では遮断前値の43%の値を示した。

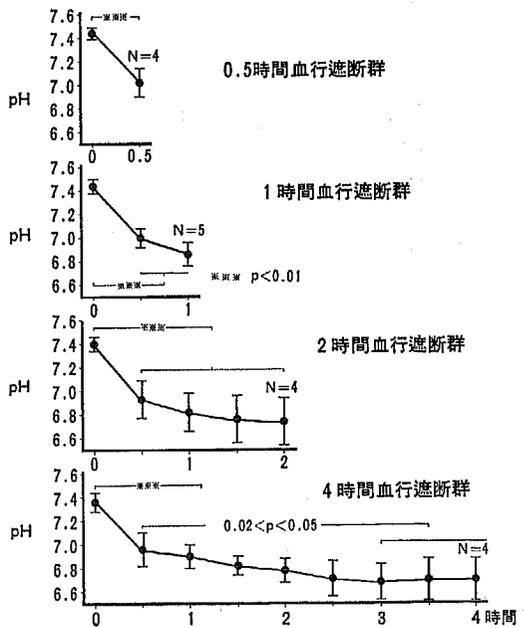


図6 イヌ上腸間膜動脈起始部における血行遮断中の下部空腸粘膜下層のpH値

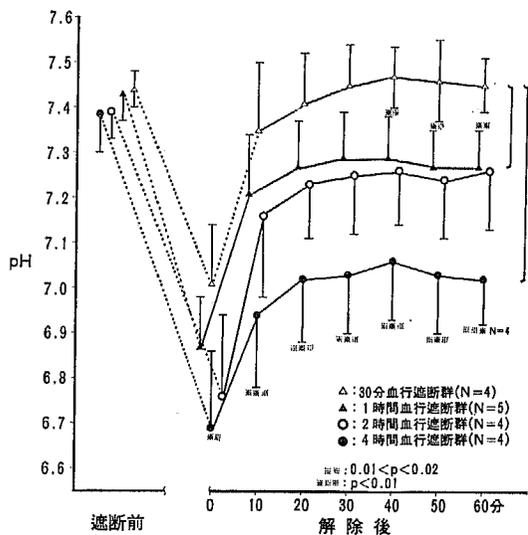


図7 イヌ上腸間膜動脈起始部における血行遮断解除後の下部空腸粘膜下層のpH値

D 腸管壁粘膜下層における組織pH値(図6)

上腸間膜動脈血行遮断開始後、下部空腸の粘膜下層における組織pH値は進行性に低下し、遮断1時間でpH6.9となり、遮断4時間で組織pHは6.7となった。血行遮断後の回復状況としては、図7のように30分間血行遮断群では遮断解除後、その後の回復はすみやかであり、10分前後で組織pHは遮断前値となったが、この30分間血行遮断群にくらべて1あるいは2時間血行遮断群では組織pHの回復は遅く、遮断解除後40分以後の時点で30分間血行遮断群とくらべて有意な低値を示し(0.01<P<0.02)、遮断解除後も腸管組織のpHがより酸性側にとどまっている。さらに4時間血行遮断群では遮断解除直前の組織pHも、30分血行遮断群の組織pHとくらべて明らかな低値を示し(0.01<p<0.02)、血行遮断解除後1時間の観察時間中も、腸管組織のpHは30分血行遮断群の値とくらべて明らかに低値を示している(P<0.01)(図7)。

E 腸間膜動脈末梢部における血行遮断による腸管虚血と血行遮断解除後の回復パターン(図8)

2本の腸鉗子による腸管壁の圧迫および血管鉗子による腸間膜動脈各末梢分枝部位における遮断により、10cmの長さの下部空腸に腸管虚血をひき起こした場合には、この腸管ループの腸管内温度、腸管壁熱クリアランス値のいずれも1時間血行遮断解除後10分以内に遮断前の値にもどり、その後反応性充血を示し、遮

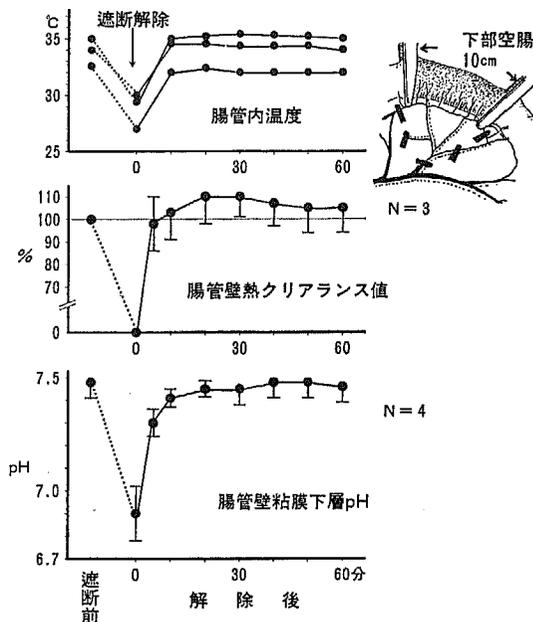


図8 イヌ腸間膜動脈末梢分枝における1時間血行遮断を加えた部分的な腸管虚血と、血行解除時の腸管壁組織血流ならびに粘膜下層の組織pH

断前値を上回る腸管内温度、熱クリアランス値が認められた。また粘膜下層の組織pH値もすみやかに遮断前値に回復し、上腸間膜動脈起始部の血行遮断とくらべて異なる回復を示した。

F 上腸間膜動脈の起始部における一過性血行遮断と小腸粘膜層の修復過程

1 一過性腸管虚血による腸管壁の変化

上腸間膜動脈起始部における30分間血行遮断群はもちろん、1~2時間血行遮断群でも、腸管全層を貫く壊死変化は出現しないが、1時間程度の血行途絶でも粘膜の浅層、すなわち絨毛上の粘膜上皮細胞の脱落・浮上(sloughing)、粘膜固有層における血管の充満像、出血、細胞浸潤などが血行再開後に出現し、これらの虚血性変化は程度に差こそあれ、血行遮断解除後4日目頃まで持続しているが、回腸末端にくらべてとくに上部空腸でより高度な変化が認められる(表1)。なお血行遮断解除後全実験例が生じた30分間血行遮断群でも、血行再開後、絨毛先端部の上皮細胞の脱落などの虚血性変化が出現したが、遮断解除後3~4日目には光顕像上のこれらの変化はほとんど消失し、ほぼ完全な修復像を示した。これに対して、血行解除後

広範な一過性腸管虚血と修復過程

表1 イヌ上腸間膜動脈起始部における血行遮断と、血行遮断解除後の小腸各部位における粘膜組織像(生存例)

血行遮断解除後(日)	30分血行遮断群 N=9											
	上部空腸				下部空腸				回腸末端より10cm口側			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Sloughing		●	●	●		●	●	●		●	●	●
細胞浸潤	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
浮腫	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
出血	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

血行遮断解除後(日)	1時間血行遮断群 N=12											
	1時間血行遮断群 N=12											
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Sloughing	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
細胞浸潤	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
浮腫	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
出血	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

●:高度, ○:中等-軽度, ○:変化なし

腸管壁の組織血流の回復が遅れ、4日以内に死亡する実験例が少なくない1あるいは2時間血行遮断群では4日目に生存している実験例でも、粘膜上皮細胞のsloughing, 粘膜層の出血, 浮腫あるいは細胞浸潤像などが大多数の実験例で認められ、とくに2時間血行遮断群では細胞浸潤, 浮腫などの像がさらに高度であった(表2)。

2 粘膜組織中の hexosamine 濃度

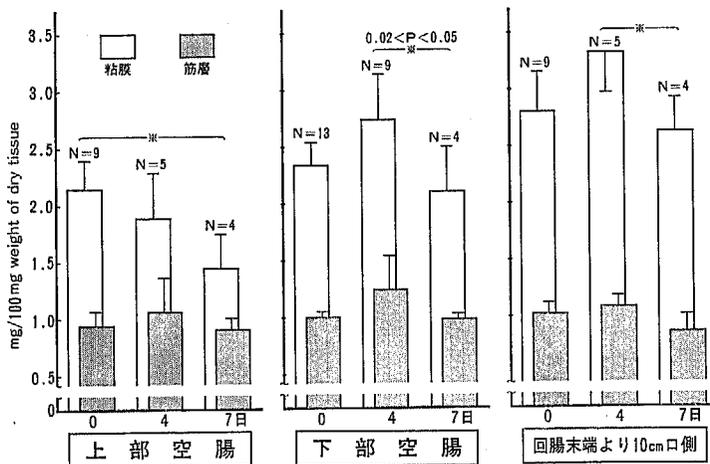


図9 イヌ上腸間膜動脈血行遮断30分解除後の腸管壁 hexosamine 濃度

表2 イヌ上腸間膜動脈起始部における血行遮断時間と、血行遮断解除後4日目の中部小腸粘膜組織像(生存例)

	30分血行遮断群 N=3	1時間血行遮断群 N=8	2時間血行遮断群 N=5
Sloughing	●○○	●●●●●●●	●●●●●●●
細胞浸潤	●○○	●●●●●●○	●●●●●●●
浮腫	○○○	●●●●○○○	●●●●●●●
出血	○○○	●●○○○○○	●●○○○○○

●:高度, ○:中等-軽度, ○:変化なし

イヌの小腸各部における乾燥重量あたりの組織 hexosamine 濃度は粘膜層では筋層の2倍以上の値を示した。また上部空腸粘膜層では $2.12 \pm 0.30 \text{ mg/100mg}$ であるのに対して、回腸末端部では $2.80 \pm 0.36 \text{ mg/100mg}$ であり、後者で明らかに高い値を示した ($0.02 < P < 0.05$)。しかし筋層の hexosamine 濃度については腸管の部位による差が認められなかった。この粘膜層における hexosamine 濃度は、30分間血行遮断群では下部空腸, 回腸末端部のいずれでも解除後4日目で増加し、7日目には遮断前値にもどった。しかし虚血性変化が高度な上部空腸では、このような組織内 hexosamine 濃度の増化は認められず、遮断前値より低下した。なお、筋層の組織内 hexosamine 濃度には顕著な増減が認められなかった(図9)。

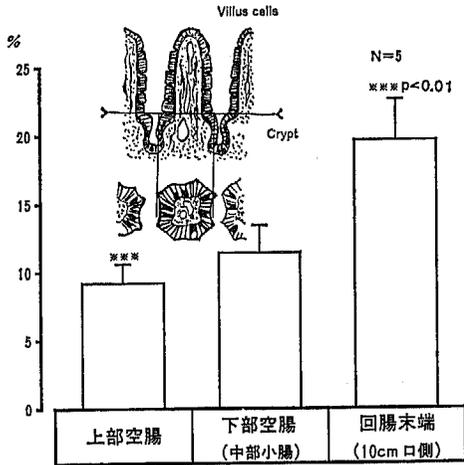


図10 イヌ小腸各部における杯細胞の分布 (絨毛基部, crypt 直上の横断面で算定) % : (杯細胞数 / 円柱上皮細胞数) × 100

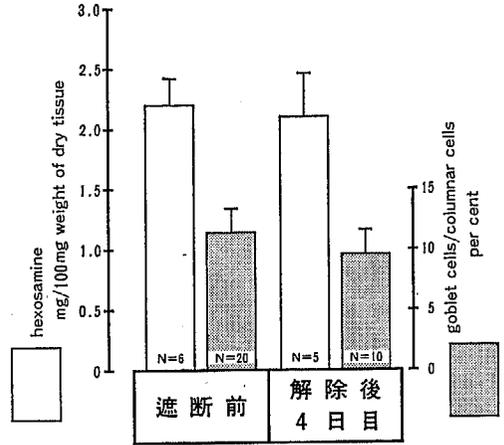


図12 イヌ上腸間膜動脈血行遮断1時間, 下部空腸粘膜 hexosamine 濃度と杯細胞数

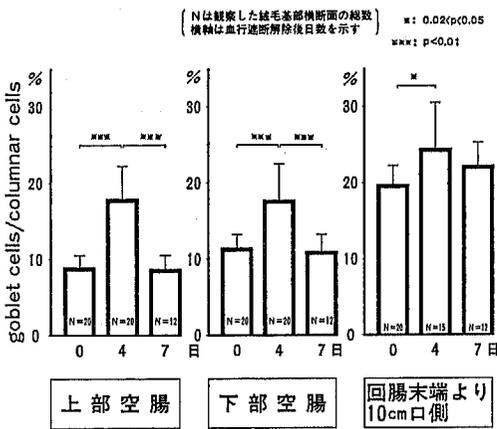


図11 イヌ上腸間膜動脈血行遮断を30分間行った実験群の杯細胞の消長

3 粘膜層における杯細胞の消長

血行遮断前のイヌ小腸各部位における杯細胞の分布を絨毛基部の横断面について求めると、円柱上皮細胞の中で杯細胞が占める比率は上部空腸で9.2±1.4%、下部空腸で11.4±2.1%、回腸末端部から10cm口側では19.7±2.9%であり、小腸の上部から下部に移行するに従い杯細胞が占める比率が高くなる(図10)。30分間血行遮断群ではこの杯細胞の比率は、小腸のいずれの部位でも、血行遮断解除後4日目前後に増加するが、解除後7日目には遮断前の値にもどり、下部空腸、回腸末端部における杯細胞の比率の消長は前に述べた

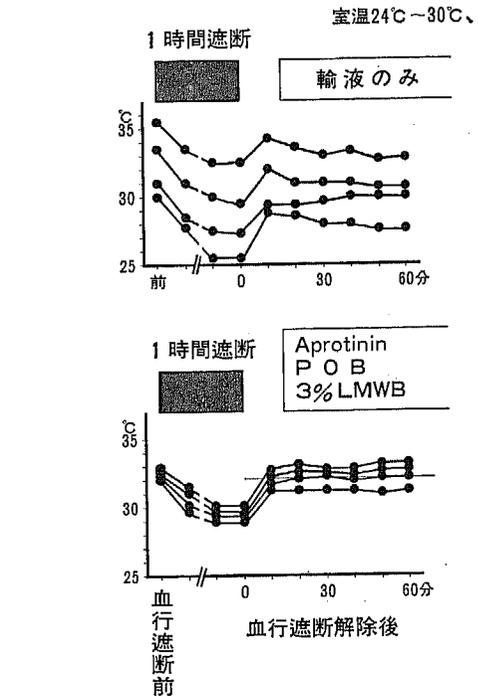


図13 イヌ上腸間膜動脈血行遮断と腸管内温度 (下部空腸)

hexosamine の消長と類似したパターンを示した(図11)。30分間血行遮断群で認められたこのような hexosamine の濃度や杯細胞の増加は1時間血行遮断群では認められず、遮断解除後4日目の値は遮断前

広範な一過性腸管虚血と修復過程

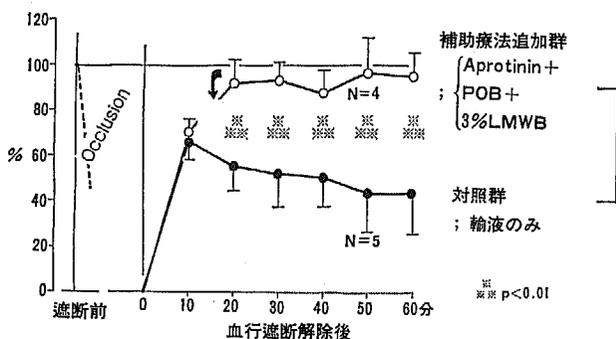


図14 イヌ上腸間膜動脈血行1時間遮断と腸管内温度の回復（下部空腸）
血行遮断前値と血行遮断終了時の温度差を基準として、血行再開後の各時点における回復を%で求めた。矢印は補助療法開始時点を示す。

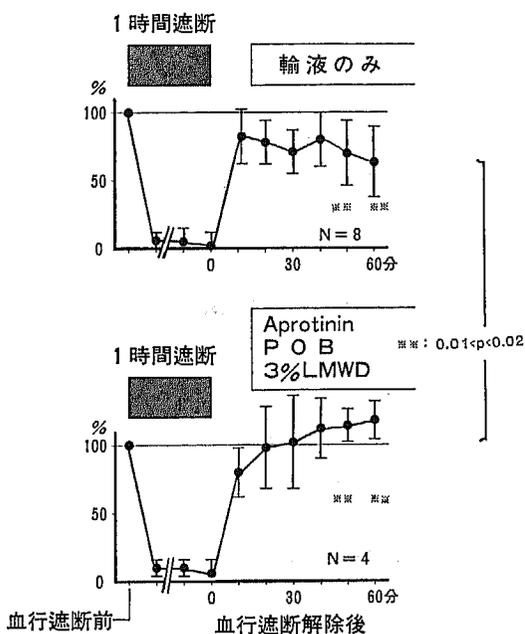


図15 イヌ上腸間膜動脈血行遮断と腸管壁熱クリアランス値（下部空腸）
交叉熱電対式組織血流計

施した対照群とくらべて遮断解除後の腸管温度、熱クリアランス値の回復状況は著しく改善され、その結果30分間血行遮断群と同程度の回復パターンが得られた（図13, 14, 15）。また、血行遮断実験後の生存率もこの補助療法の実施により改善され、輸液のみを実施した実験群では、実験後4日目の生存率は28実験例中18例で、64%であるのに対して、3種の補助療法併用群では、11例中10例が良好な状態を保ちながら生存しており、生存率に有意な改善（ $0.02 < P < 0.05$ ）が認められた（図16）。また、この補助療法実施による生存例においては遮断実験後4日目の空腸粘膜組織の異常、とくに粘膜出血、浮腫などが軽度となっており、同様な効果は補助療法を実施した2時間血行遮断群における粘膜組織像でも認められた（表3）。一方、下部空腸において測定した粘膜組織中の hexamine 濃度も、補助療法実施群においては1時間にわたる血行遮断解除後4日目では対照群とくらべて増加してお

表3 イヌ上腸間膜動脈血流遮断解除後の補助療法と4日目の小腸粘膜組織像（下部空腸）

	1時間血行遮断		2時間血行遮断	
	対照群*	治療群**	対照群*	治療群**
Sloughing	●●●●○ ○	●●●○	●●●●○	●●●○
出血	●○●○○ ○	○○○○	●●●○○	○○○○
細胞浸潤	●●●●○ ○	●○○○	●●●●○	●●●●
浮腫	●●●○○ ○	●○○○	●●●●○	●●●○

●：高度、○：中等～軽度、○：変化なし

*：輸液50ml/kg/日
**：輸液+POB 1mg/kg+3%LMWD30ml/kg+Aprotinin 10,000KIU/kg
(1日輸液量は対照群と治療群ともに等量に調整した)

値とくらべて差がなかった（図12）。

G 血行再開直後に実施した補助療法の効果

血行再開後4日以内に死亡する実験例が少なからず存在する1時間血行遮断群に対して、遮断解除直後に前述した用量で phenoxybenzamine, 3%低分子 dextran 液あるいは aprotinin (Trasylol) の単独あるいは併用による補助療法を行ったが、これらの実験群のうち、3者を併用した実験群では、輸液のみを实

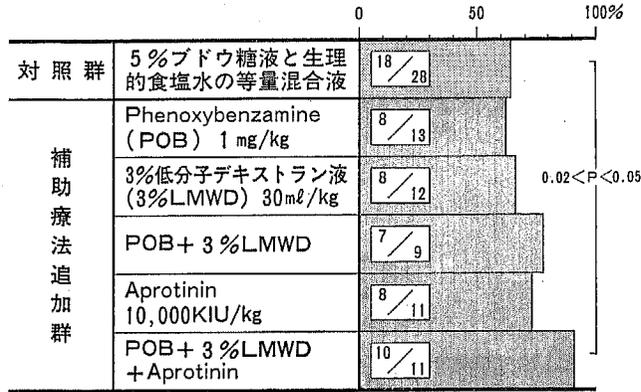


図16 イヌ上腸間膜動脈血行1時間遮断群における血行遮断解除時の補助療法と解除後4日目の生存率

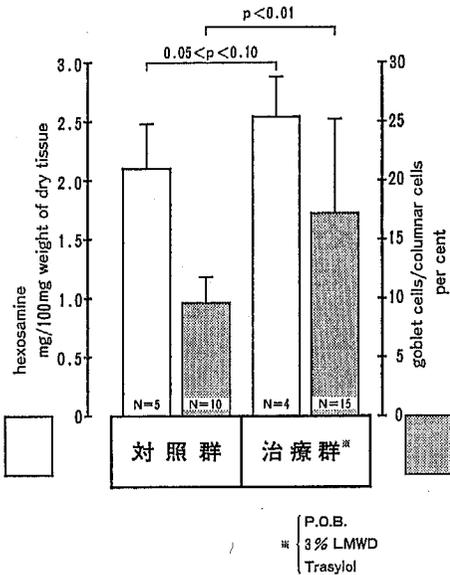


図17 イヌ上腸間膜動脈血行遮断1時間、遮断解除後4日目の空腸下部粘膜 hexosamine 濃度と杯細胞数

り、円柱上皮細胞中で杯細胞が占める比率も対照群のそれにくらべて有意な増加が認められた ($P < 0.01$) (図17)。

IV 考 察

A 実験動物の選択について

現在なお予後不良な広範囲の腸管梗塞症の病態あるいは治療に関する検討は臨床例のほかに動物実験に頼

らざるを得ないものがある。しかし実験動物の種類により血行遮断による腸管虚血性変化の出現の程度に顕著な差があり、そのために動物を使って腸管虚血に関する実験的検討を行う場合、実験目的に応じてラット、ウサギ、イヌなどを選択すべきであり、またその成績の判定、あるいは臨床例への応用にあたっては十分に配慮することが必要である。たとえばウサギでは出血性ショック実験においても短時間内に腸管細菌由来の endotoxine が血中に出現しやすく、また腸間膜動脈の急性遮断実験によっても、遮断1時間以内で血中に endotoxine が検出されるなどの理由から、細菌性ショック実験あるいは腸内細菌と関連した内因性 endotoxemia の検討にはウサギが好んで使われる反面²⁹⁾³⁰⁾、腸管の傷害がいちじるしく、一過性血行遮断後の腸管の viability 判定や修復過程など、長期にわたる観察には不適當である。イヌも腸管の虚血性変化が、出現しやすい動物の1つにあげられるが、ウサギにくらべて腸管壁組織血行の観察や長期にわたる観察にも適しているので、今回の実験対象としてイヌを選んだ。

B 広範な腸管虚血に伴う組織障害と viability 判定上留意すべき点

重篤な病態を示す急性腸間膜動脈閉塞症に対して、梗塞に陥った腸管の切除とともに、最近では血栓・塞栓摘除などの血行再開手術が treatment of choice としてあげられているが、いずれの場合でも虚血腸管の viability を正確に判定することが必要である。そのために虚血に陥った腸管の viability を判定する指標を求める研究も続けられ、Bussemaker と Lin-

deman¹⁹⁾, Katz ら²⁰⁾ は血行再開手術後の動脈性拍動の出現や腸管壁の色調の回復などはこの判定指標としては不十分であることを述べ、とくに Bussemaker と Lindeman は虚血腸管の viability の判定に腸管壁の温度と筋電図が有用であることを示し、血行再開後、健康部とくらべて 1°C 程度の温度上昇が出現し、反応性充血が認められ、血行再開後 10 分以内で筋電図上徐波が出現すればその腸管に viability があると判定でき、イヌにおいては限局した腸管ループの虚血許容時間が 6 時間以内であることを記載した。しかし、上腸間膜動脈起始部において血行を途絶させた場合には、endotoxine³¹⁾, 5-hydroxy tryptamine (5-HT)^{32)–35)} など、生命の危険を招く因子なども考慮しなければならず、腸管壁全層を貫く壊死性変化が発生する以前に、広範な粘膜層の障害の出現による全身への影響のために重篤な状態が招来される^{36)–38)}。このように、虚血腸管のどの病像・病態を viability の判定資料とするかによっても虚血に対する許容時間が異なってくる。この虚血に陥った腸管粘膜層の形態的变化について、Brown ら²²⁾ は電顕像から、イヌの上腸間膜動脈の血行を遮断すると、7 分後には粘膜上皮細胞中の mitochondria に障害が認められ、30 分後には細胞内諸器管に高度な障害が出現することを観察しており、Chiu ら²¹⁾ も光顕像について虚血による腸管粘膜層の障害をくわしく検討し、上腸間膜動脈の血行を起始部で 1 時間途絶させると、絨毛の粘膜上皮細胞が広範にわたり脱落することをイヌで示し、このような広範な障害を起こした粘膜層が腸管内への大量な体液喪失をひきおこし、この体液喪失が血行再開後にも持続するために、それによりショックを招き、死因ともなり得ることを強調した。筆者が得た成績でも、血行再開後 3～4 日目でも粘膜層の障害が続く 1 時間血行遮断群で血行遮断解除後 4 日以内に死亡する実験例が多数あることが示されており、このように広範な虚血に陥った腸管の viability を判定する際にも、腸管壁全層におよぶ壊死変化の出現に先立って認められる粘膜層の傷害が重視されるべきであろう。さらに、筆者が得た実験成績で、腸管壁に近い腸間膜動脈の分枝のレベルで血行が遮断された場合と、上腸間膜動脈本幹の起始部で血行が遮断された場合とをくらべると、血行遮断された腸管の回復は動脈起始部において血行遮断された場合に腸管壁粘膜下層の熱クリアランス値などの回復が明らかに遅いことが示された。その理由としては虚血に陥った腸管の長さが後者の実験群で長

く、腸管壁内の血管叢や腸間膜血管 arcade, 側副血行を介して周辺組織から流入する血液量が相対的に少なく、虚血性変化からの修復が遅れることもあげられる。この点は Creamer と Hellier³⁹⁾ も強調しており、上腸間膜動脈の閉塞を腹腔動脈や下腸間膜動脈の閉塞などとは同等に考えるべきでなく、上腸間膜動脈が空腸以下、結腸の口側 1/2 にもわたる広範な腸管の血行を支配していることに十分留意したい。このように、虚血に陥った範囲の大小により、その後の腸管の回復が左右される点もまた viability 判定上留意されるべきであり、今回の成績も腸管の広範囲虚血の特異性を示唆しているといえよう。

C 血行再開後の腸管壁組織血流の回復と、その後の組織修復について

筆者はこの実験において、いったん広範な虚血にさらされた腸管の粘膜層が血行再開後どのような修復過程をたどるか、とくに血行遮断時間との関係を中心に検討するために、上腸間膜動脈血行遮断解除後 1 時間にわたる腸管壁組織血流の回復パターンとその後の組織修復、生存率などと対比させた。腸管の局所血流量の測定について Creamer と Hellier³⁹⁾ も述べているように、電磁流量計などで測定した腸間膜動脈の血流量のみでは腸管粘膜層の機能を維持するのに有効な粘膜組織血流量の多寡を判定することはできず、Hamilton ら⁴⁰⁾ や Love ら⁴¹⁾ によって試みられたように、粘膜血流量が直接測定できれば組織の修復状況を検討するためにも有用である。しかしかれらも指摘したように、絨毛内の特異な脈管構築やリンパ系を含めた複雑な体液移動など、腸管が本来持っている特異な機能も関連して、粘膜固有の血流量を正確に求めることは決して容易ではなく、測定値の精度についてもある程度の制約がある。筆者はこの点を考慮して、血行遮断解除後 1 時間にわたり組織血流量の相対的な回復パターンを求め、これからいったん虚血に陥った腸管組織血行の回復状況を判定する方法が現在のところ妥当かつ有用であろうと考え、熱クリアランス値、腸管内温度などの消長を指標とした実験的検討を行った。その結果、血行遮断解除後 4 日以内に死亡する実験例が少なからず出現する 1 時間以上にわたる上腸間膜動脈血行遮断群では、遮断解除後すべての実験例が生存する 30 分間血行遮断群とくらべて、血行遮断解除後の腸管温度、腸管壁熱クリアランス値などの回復が明らかに遅く、しかも不十分である。さらにこの血流障害を反映して血行遮断中酸性側に移動していた粘膜下組

織 pH の回復も遅く、いずれのパラメーターについてもその後の粘膜層の組織障害が顕著なことを予測させるデータを示している。しかし、このように虚血性変化からの回復が遅い 1 時間血行遮断群においても、遮断解除直後に対照群でも行っている輸液に 3% 低分子 dextran 液, phenoxybenzamine, aprotinin などによる補助療法を併用すると、血行遮断解除後の腸管壁組織血流の回復パターンに顕著な改善が示されるばかりでなく、同じ血行遮断時間の対照群とくらべて粘膜組織像の障害が軽減され、生存率も大幅に向上させることが明らかにされた。これらの成績を総合すると、1 時間程度の虚血時間では、Rijke ら⁴²⁾ がラットで確認した実験成績と同様、少なくとも血行遮断解除の時点では、イヌでも、腸管粘膜層の腺陰窩 (crypt) における細胞分裂能、すなわち粘膜上皮細胞の新生による粘膜の修復能はまだ十分残っていることが示されるとともに、血行遮断解除後 1 時間にわたり腸管組織血流の回復が十分であるか否かがその後の粘膜過程を大きく左右することを示唆している成績といえよう。

上腸間膜動脈の血行遮断解除後に出現する粘膜層の修復過程上、本実験で明らかにすることができたもう一つの点として、粘膜組織の基質としての hexosamine の消長と、粘膜上皮細胞の再生像として注目される杯細胞の消長との間に密接な関係がうかがわれた点があげられる。従前より hexosamine は組織基質の指標として重視されており、市川ら⁴³⁾も胃壁切開創の治癒過程の検討にあたり、基質のパラメーターの一つとして重要であることを示しているが、筆者が検討した成績では粘液成分を多量に含む杯細胞が多数認められる腸管部位で hexosamine の粘膜組織内濃度も高く、さらに虚血腸管の修復過程上、粘膜組織の修復が活発に行われている実験群では血行再開後 4 日目前後で粘膜層の組織内 hexosamine 濃度が増加するとともに絨毛の円柱上皮細胞中で占める杯細胞の比率が増加しており、さらに補助療法の併用により血行の回復が促進され、生存率が高まる場合でも、対照群にくらべて組織内 hexosamine 濃度が上昇し、杯細胞の比率も増加する。これらの成績を総合すると、いったん虚血に陥った腸管粘膜層における組織内 hexosamine 濃度の消長は粘膜組織の基質の消長とともに、傷害部位における細胞の再生、杯細胞の増加をも反映したものと解釈すべきであろう。なお、粘膜上皮細胞の turnover rate について Friedman⁴⁴⁾ は絨毛上

皮細胞が腺組織の陰窩において crypt cells により常時新生、補充され、新生細胞が絨毛先端に向かって移動することを確認するとともに、ラットの腸管に X 線を照射して陰窩における細胞分裂をいったん抑制した場合、その後の回復過程で絨毛上の杯細胞が顕著に増加することを示した。また Leblond ら⁴⁵⁾⁴⁶⁾ はアイソトープを使い、ラットの小腸における粘膜上皮細胞の turnover の正常サイクルが 1.4 日前後であることを示したが、臨床面における内視鏡検査所見からもこの細胞の turnover rate が活発なことがうかがわれる。Rijke ら⁴²⁾ はラットの 上腸間膜動脈の血行を 1 時間にわたり遮断すると、解除後、絨毛の上皮細胞の新生が促進されることを示すと同時に、絨毛の粘膜上皮細胞の障害、脱落と陰窩部における細胞分裂との間にある種の feed-back 機構が働いていることを指摘しており、これらの細胞の新生像から修復過程を推測することは妥当であろう。これらの記載を総合すると、筆者のイヌの実験も陰窩直上の絨毛基部横断面で血行再開後 3~4 日目に認められた多数の杯細胞は血行再開後に新生された細胞とみることができようし、粘膜層の hexosamine の消長とともに、杯細胞が腸管の修復過程で重要な役割をしていることがうかがわれる。また、イヌ小腸に対して対照群のようにならかなり顕著な障害を与える 1 時間程度の血行途絶でも、補助療法の併用などによるその後の組織血流の回復促進が、粘膜上皮細胞の turnover rate にも好影響を与えていることが明らかにされたといえる。

D 広範な腸間膜血行障害に対し、血行再開時に行う補助療法の重要性について

広範な腸管虚血の場合、血行再開に伴う腸管組織血流の回復の良否がその後の腸管粘膜の組織修復過程に重大な影響をおよぼす事実が、本実験で得られた補助療法の成績により、さらに明らかにされた。臨床報告例を検討しても、確かに本症は血行再開手術を含めた積極的な外科治療をもってしてもいまだ満足すべき治療成績が得られておらず、この原因の一つとして、いったん広範な虚血に陥った腸管が血行再開手術などによってはたして回復するか否かを判定することが現実には決して容易でない点があげられる。すなわち Liaväg⁹⁾ も、上腸間膜動脈閉塞症 22 例中 20 例が死亡し、血行再開手術あるいは腸切除などの後で残存腸管に再び虚血性変化が進行する症例が多いことを重視して、術後 24~48 時間の再開腹、“second look”手術の活用も含めてきめ細かい術後管理が必要なことを述

べ、Mattox と Guin¹²⁾ も、本症に対する手術が行われた28例中86%の症例が死亡し、これらの死亡例の中には虚血腸管の切除を十分に行ったにもかかわらず、進行した梗塞像が発見された剖検例があることを報告している。この点からも、残存させる腸管の viability に関する判定法を向上させるとともに、術中・術後の補助療法の開発が求められている。すなわち Boley¹⁴⁾ も、上腸間膜動脈領域に低血流状態が続くと広範な腸間膜血管に攣縮が出現し、血行再開後もこの状態が続くことを示し、血管拡張などを含む補助的治療の必要性を述べている。この血行再開後の補助療法として共同研究者の秋田⁴⁷⁾、林ら⁴⁸⁾も、動物実験により、高圧酸素療法の有効性を述べており、また Mavor⁴⁸⁾、49) はイヌ上腸間膜動脈の血行を 60~70 分程度遮断した場合でも腸管内腔や腹腔内への体液の移動、喪失がひき起こされることを示し、本症に対する適切な輸液療法の必要性を強調した。この輸液に関して、Robertson⁴⁶⁾ は、イヌ上腸間膜動脈血行遮断によって出現する顕著な代謝性アシドーシスを重視し、早期にこのアシドーシスの補正を行う必要があることを述べ、Kangwalklai³⁷⁾ も、動物実験における高い死亡率の原因として循環血液量の減少のみならず、endotoxine、血管作働性 polypeptides の出現に加えてアシドーシスの存在も無視できないことを示した。また Brooks と Carey³⁸⁾ も、イヌの上腸間膜動脈血行を遮断することにより、顕著で持続性の base deficit をひき起こすことを示しており、これらの成績はいずれも循環血液量を単純に補充しただけでは補助療法として不十分であることを示唆している。腸管の組織血流を含めた修復過程を中心に観察した本実験もこの点を支持する成績であるといえよう。筆者は血行再開直後に観察された腸管組織血流の回復パターンや組織像、さらに生存率の検討などから、普通の輸液療法だけの処置に対して、3%低分子 dextran (LMWD) 液 30ml/kg を 1 時間で与える輸液、phenoxybenzamine 1mg/kg、さらに血行遮断解除直後ならびに 24 時間後の 2 回静注された aprotinin 10,000KIU/kg の 3 者の併用が少なくともイヌの実験では有効なことを明らかにした。これら 3 種の薬剤のうち、低分子 dextran 液は微小循環障害に対する治療として有効なことが以前から認められており⁵⁰⁾、51)、また phenoxybenzamine についてはショックに対する治療剤としても、また Nahor⁵²⁾ により腸間膜血行障害に伴って出現する血管攣縮に対して

抑制的に作用することが示され、さらに Athanasoulis⁵³⁾ や Britt と Cheek⁵⁴⁾ により非閉塞性腸間膜血行障害例にも、経腸間膜動脈的選択的注入により臨床上有効であったことが報告されており、十分な輸液療法と併用され、体液量が補正されていれば、広範な腸管虚血に対する補助治療剤の一つとして、この α - 受容体遮断剤の有効性は是認されているといえる。また aprotinin の治療効果についても、Glenn⁵⁵⁾ は 10,000 KIU/kg の aprotinin 静注が出血性ショックの治療として有効なことを示し、吉竹ら⁵⁶⁾ も全国的な集計結果から本剤の抗ショック作用としての有効性を報告している。ショックに際して認められる protease 活性亢進、あるいは蛋白中間代謝物質や血管作働性物質の血中への遊出などは循環不全を助長させる因子として重要であり、その抑制が治療上大切なことが強調されているが、ショック時に出現する protease 活性の亢進が腸管粘膜層に与える影響も無視できない。Bounous⁵⁷⁾ や Messmer⁵⁸⁾ の記載によれば、ショックに陥ったイヌでは低血流状態の腸管粘膜に透過性が高まり、腸管内の tripsin 系の蛋白分解酵素により粘膜出血がひき起こされるが、aprotinin がこれを抑制することが示されている。このように、ショック状態で aprotinin による組織保護作用が指摘されているが、上腸間膜動脈閉塞症ではしばしばショック状態を合併しているばかりでなく、ショック臓器として重要な腸間膜を含めた腸管に虚血性障害が出現していることは重視されるべきであり、微小循環障害の回復を企図したこれらの薬剤を併用した補助療法が有効であろうことは十分に理解される。

V 結 語

急性腸間膜血管閉塞症の病態の解明と治療法を検討するために、イヌを使って上腸間膜動脈起始部の血行遮断実験を行った。イヌ上腸間膜動脈起始部で血行を 30分~4 時間にわたり遮断する各実験群の組織像その他を検討するとともに、1 時間血行遮断群について遮断解除直後に開始する補助療法を加えた群を設定した。各血行遮断群について、血行遮断解除後の腸管内温度、腸管壁熱クリアランス値の消長から腸管壁組織血流の回復パターンを求め、また粘膜下層の組織 pH 値の消長を観察し、その後の腸管の組織像、生存率など、修復過程と対比するとともに、広範な腸管虚血に際しての viability 判定上の問題点を含めて、以下の点を明らかにした。

1 上腸間膜動脈本幹起始部の血行遮断によりひきおこされる広範な腸管虚血は、腸間膜動脈末梢枝の血行遮断による10cm長にわたる部分的な腸管虚血（血行遮断時間1時間）とは異なり、同じ1時間血行遮断群でも、血行遮断解除後の腸管壁組織血流の回復が遅い。

2 壊死性変化が腸管壁全層におよばない1～2時間程度の血行遮断群でも粘膜層の形態的障害は高度で、解除後4日以内の死亡実験例が少なからず出現する。

3 広範囲の虚血性変化が惹起された腸管の viability を判定する場合、腸管壁全層におよぶ壊死性変化出現以前に出現する広範囲の粘膜病変を対象にして予知することがより有用である。

4 虚血時間の長短を敏感に反映する血行再開時点における腸管壁組織血流の回復の良否は、その後の粘膜層の修復過程を大きく左右する因子であり、この血流回復パターンの観察は viability 判定に有用である。なお、この判定のためには血行再開後少なくとも1時間にわたり組織血流の回復パターンを観察することが必要である。

5 一過性の虚血に陥った腸管粘膜層の修復過程と、絨毛基部における杯細胞数の増減が密接な関係を示す。すなわち、虚血による傷害が軽度で、その後、活発な修復が行われている時点では杯細胞は増加するとともに、粘膜層内の組織内 hexosamine 濃度もこの形態的变化と平行した消長を示しており、これらも粘膜層の修復の良否を知る指標として注目すべき現象である。

6 血行再開直後に実施された補助療法、とくに phenoxylbenzamine, 3% 低分子 dextran 液, aprotinin などの併用は虚血腸管の回復を促進させる。

本研究の一部は文部省科学研究助成金の援助によって実施され、本論文の要旨は第78, 80回日本外科学会総会（1978年4月, 1980年4月）、第19, 20回日本脈管学会総会（1978年10月, 1979年10月）、第61回日本消化器病学会総会（1975年4月）ならびに第10回 International Congress of Angiology（1976年9月）において発表された。

文 献

- 1) 林 四郎：“あすへの外科展望'73-74”，石川浩一，和田達雄，林 四郎，喜多村孝一，石井昌三編，pp.319-352，金原出版，東京，1974
- 2) 林 四郎，荻原迪彦：急性腸間膜血管閉塞症。診断と治療，68：1505-1511，1980
- 3) Hibbard, J.S., Swenson, P.C. and Levin, A.G. : Roentgenology of experimental mesenteric vascular occlusion. Arch Surg, 26 : 20-26, 1933
- 4) Wilson, G.S.M. and Block, J. : Mesenteric vascular occlusion. Arch Surg, 73 : 330-345, 1956
- 5) Tood, I.A.D. and Pearson, F.G. : Mesenteric vascular occlusion : Analysis of a series of cases and report of a successful embolectomy. Can J Surg, 6 : 33-35, 1963
- 6) 林 四郎：老人と腸管の手術。外科診療，8：177-183，1966
- 7) 太田八重子，遠藤光男，野本昌三，山本 勲，市川博之，貞永嘉久，倉光秀磨，佐藤礼介，鈴木 茂，佐野鎌太郎：血栓剔除，腸切除により救命し得た上腸間膜動脈血栓症の1例。東京女医大誌，36：552-555，1966
- 8) Ottinger, L.W. and Austen, W.G. : A study of 136 patients with mesenteric infarction. Surg Gynecol Obstet, 124 : 251-261, 1967
- 9) Liaväg, I. : Acute mesenteric vascular insufficiency : a five year material including a case of successful superior mesenteric arterial embolectomy. Acta Chir Scand, 133 : 631-639, 1967
- 10) Bergan, J.J., Haid, S.P. and Conn, J. : Systemic effect of intestinal revascularisation, Am J Surg, 177 : 235-241, 1969
- 11) Bergan, J.J., Dean, R.H., Conn, J. and Yao, J.S.T. : Revascularization in treatment of mesenteric infarction. Ann Surg, 182 : 430-438, 1975
- 12) Mattox, K.L. and Guin, G.A. : Mesenteric infarction : Diagnostic and therapeutic enigmas, Am J Surg, 126 : 332-335, 1973
- 13) Gusberg, R. and Gump, F.E. : Combined surgical and nutritional management of patients with mesenteric vascular occlusion. Ann Surg. 179 : 358-362, 1974
- 14) Boley, S.J., Sprayregan, S., Sigelman, S.S. and Veith, F.J. : Initial results from an

- aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia. *Surgery*, 82 : 848-855, 1977
- 15) 林 四郎 : 「ショック」その基礎と臨床, 三枝正裕編, pp. 360-382, 真興交易, 東京, 1969
 - 16) Pierce, G.E. and Brockenbrough, E.D. : The spectrum of mesenteric infarction. *Am J Surg*, 119 : 233-239, 1970
 - 17) 林 四郎, 荻原勉彦, 沼田 稔, 山浦芳徳 : 腸管の循環障害—その病態と修復過程 (臨床的・実験的研究). 脈管研究, 3 : 7-16, 1978
 - 18) Szurszewski, J. and Steggerda, F.R. : The effect of hypoxia on the electrical slow wave of the canine small intestine. *Am J Dig Dis*, 13 : 168-177, 1968
 - 19) Bussemaker, J.B. and Lindeman, J. : Comparison of methods to determine viability of small intestine. *Ann Surg*, 176 : 97-101, 1972
 - 20) Katz, S., Murray, W. and Williams, L.F. : New parameters of viability in ischemic bowel disease. *Am J Surg*, 127 : 136-141, 1974
 - 21) Chiu, C.J., Mc Ardle, A.M., Brown, R., Scott, H.J. and Gurd, F.N. : Intestinal mucosal lesion in low flow states : I. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. *Arch Surg*, 101 : 478-484, 1970
 - 22) Brown, R.A., Chiu, C.J., Scott, H.J. and Gured, F.N. : Ultrastructural changes in the canine ileal mucosal cell after mesenteric arterial occlusion. *Arch Surg*, 101 : 290-297, 1970
 - 23) 佐藤真杉, 恒川謙吾, 竹内英三郎, 相馬敬司 : 熱電法による血流測定と主要な問題点. 脈管学, 13 : 127-133, 1973
 - 24) 佐野 豊 : 組織学研究法, p. 453, 南山堂, 東京, 1974
 - 25) Elson, L.A. and Morgan, W.T.J. : A colorimetric method for the determination of glucosamine and chondrosamine. *Biochem J*, 27 : 1824-1828, 1933
 - 26) Boas, N.F. : Method for the determination of hexosamines in tissues. *J. Biochem (Tokyo)*, 204 : 553-563, 1953
 - 27) 平山千里 : 血漿ヘキソサミン. 臨病理, 20 : 111-118, 1972
 - 28) Masamune, H. and Yoshizawa, Z. : Biochemical studies on carbohydrate. *Tohoku J Exp Med*, 65 : 169-192, 1957
 - 29) Cuevas, P. and Fine, J. : Demonstration of a lethal endotoxemia in experimental occlusion of the superior mesenteric artery. *Surg Gynecol Obstet*, 133 : 81-83, 1971
 - 30) 西村 亘, 川山照雄, 秋山守文, 江端俊彰, 早坂 滉 : 上腸間膜動脈結紮ショックに関する研究—とくにステロイドおよび腸管内抗生物質投与の治療効果. 麻酔, 26 : 149-154, 1977
 - 31) Woodruff, P.W.H. : Role of the intestinal flora in major trauma. *J Infect Dis*, 128 : 290-294, 1973
 - 32) Janoff, A., Nagler, A.L., Baez, S. and Zweifach, B.W. : Pathogenesis of experimental shock : A lethal factor in the blood of rabbits following occlusion of the superior mesenteric artery. *J Exp Med*, 114 : 205-216, 1961
 - 33) Alfthan, O., Lempinen, M., Mustala, O. and Pettila, A. : Changes in blood and intestinal 5-hydroxy tryptamine content during experimental obstruction of the mesenteric artery. *Ann Med Exp Biol Fenn*, 46 : 511-515, 1968
 - 34) 沼田 稔 : 腸管の血行障害と血管作働物質の消長. 信州医誌, 18 : 590-608, 1969
 - 35) 林 四郎 : 腸管の虚血性疾患. 脈管学, 18 : 105-110, 1978
 - 36) Robertson, G.S., Lyall, A.D. and Macrae, J.G.C. : Acid-base disturbances in mesenteric occlusion. *Surg Gynecol Obstet*, 128 : 15-20, 1969
 - 37) Kangwalklai, K., Saadat, S., Bella, E. and Enquist, I.F. : Space studies during occlusion of the superior mesenteric artery and upon its release. *Surg Gynecol Obstet*, 137 : 263-266, 1973
 - 38) Brooks, D.H. and Carey, L.C. : Base deficit in superior mesenteric artery occlusion. *Ann Surg*, 177 : 352-356, 1973

- 39) Creamer, B. and Hellier, M.D. : "The Small Intestine," pp. 25-26, 221-224, William Heinemann Medical Books, London, 1973
- 40) Hamilton, J.D., Dawson, A.M. and Webb, J. : Limitation of the use of inert gases in the measurement of small gut mucosal blood flow. *Gut*, 8 : 509-521, 1967
- 41) Love, A.H.G., Matthews, J.G.W. and Vella, N. : Intestinal blood flow and sodium transport. *Gut*, 13 : 853-854, 1972
- 42) Rijke, R.P.C., Hanson, W.R., Plaisier, H.M. and Osborne, J.W. : The effect of ischemic villus cell damage on crypt cell proliferation in the small intestine, evidence for a feedback control mechanism. *Gastroenterology*, 71 : 786-792, 1976
- 43) 市川英幸, 荻原勉彦, 林 四郎 : 胃壁における創傷治癒過程とムコ多糖との関連性について. *現代の臨床*, 9 : 85-91, 1976
- 44) Friedman, N.B. : Cellular dynamics in the intestinal mucosa : The effect of irradiation on epithelial maturation and migration. *J Exp Med*, 81 : 553-561, 1945
- 45) Leblond, C.P. and Stevens, C.E. : The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. *Anat Rec*, 100 : 357-377, 1948
- 46) Leblond, C.P. and Walker, B.E. : Renewal of cell population. *Physiol Rev*, 36 : 255-275, 1956
- 47) 秋田和己 : 急性上腸間膜動脈閉塞症に対する高圧酸素療法の効果 (実験的研究). *信州医誌*, 18 : 1088-1118, 1969
- 48) Mavor, G.E., Lyall, A.D., Chrystal, K.M.R. and Tsapgas, M. : Mesenteric infarction as a vascular emergency, the clinical problems. *Br J Surg*, 50 : 219-225, 1962
- 49) Mavor, G.E., Lyall, A.D., Chrystal, K.M.R. and Proctor, D.M. : Observation on experimental occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg*, 50 : 536-541, 1963
- 50) 岡田和夫 : 薬物療法, 三枝正裕編, 「ショック」その基礎と臨床, pp. 445-447, 真興交易, 東京, 1969
- 51) 細江志郎, 菱川浩志, 小池秀夫, 沼田 稔, 林 四郎 : イヌの長時間低血圧状態に対する低分子デキストラン輸液の効果について一血行動態と代謝面における効果のずれ一. *術後代謝研究会誌*, 10 : 52-56, 1976
- 52) Nahor, A., Milliken, J. and Fine, J. : Effect of celiac blockade and dibenzylin on following release of occluded superior mesenteric artery. *Ann Surg* 163 : 29-34, 1966
- 53) Athanasoulis, C.A., Wittenberg, J., Bernstein, R. and Williams, L.F. : Vasodilatory drugs in the management of nonocclusive bowel ischemia. *Gastroenterology*, 68 : 146-150, 1975
- 54) Britt, L.G. and Cheek, R.C. : Nonocclusive mesenteric vascular disease : Clinical and experimental observation. *Ann Surg*, 169 : 704-711, 1969
- 55) Glenn, T.M., Herlihy, B.L. and Lefer, A.M. : Protective action of protease inhibitor in hemorrhagic shock. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 203 : 292-304, 1973
- 56) 吉竹 毅, 三枝正裕, 隅田幸男, 山村秀夫 : 循環不全 (主としてショック症候群) に対する Trasylol の臨床的検討. *診断と治療*, 65 : 1337-1347, 1977
- 57) Bounous, G., Hampson, L.G. and Gurd, F.N. : Cellular nucleotides in hemorrhagic shock : Relationship of intestinal metabolic changes to hemorrhagic enteritis and the barrier function of intestinal mucosa. *Ann Surg*, 160 : 650-668, 1964
- 58) Messmer, K., Klovekorn, W.P., Sunder-Plassmann, L. and Brendel, W. : In "New Aspect of Trasylol Therapy-5", Brendel, W. and Haberland, G. L. (eds). pp. 25-32, F. K. Schattauer Verlag, New York, 1972
(56.8.10 受稿)