

腸管の血行障害と血管作動物質の消長

沼 田 稔

信州大学医学部第一外科学教室 (主任: 林 四郎教授)

The Responses of Vasoactive Substances Induced by the Intestinal Ischemia

Minoru NUMATA

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. S. HAYASHI)

I] 緒 言

近年, ショックにおける血管作動物質の消長あるいはその役割が報告されはじめたが, その本質的な面はまだ明らかにされていない。

1949年 Nemier¹⁾は閉塞性イレウスにおける死亡の原因について検討し, 1950年 Poth²⁾は腸管に通過障害がある場合, その死因には通過障害以外のなんらかの因子が関与していることを述べた。さらに1958年 Lillehei³⁾, Kuida⁴⁾らは, 不可逆性エンドトキシンショックと腸管変化との関係を追求めし, その後もこの面を検討した成績が散見される。たとえば, 1959年 Selkurt⁵⁾は, 上腸間膜動脈閉塞症の際, ショックを招くことを述べ, その原因として血中に分離される血管作動物質をあげた。他方1960年 Hinshaw⁶⁾らは, エンドトキシンショックに際して, 血中のヒスタミンが増加することを述べており, ショックに際して血管作動物質が変化を示すことに目がむけられはじめた。つづいて, 1961年 Baez⁷⁾らは, 腸管が虚血状態に陥った場合, 血中の血管作動物質がどのように変動するかについて報告しているが, まだショックとの関連は明らかにされなかった。1961年に Rosenberg¹⁰⁾らは, エンドトキシン投与の際に血中のエピネフリン, ノルアドレナリン, セロトニンが変動を示すことを報告したが, 不可逆性ショックとの関連については明らかにされなかった。

1963年 Kobold¹¹⁾¹²⁾らは, エンドトキシンショックと腸管虚血に際しておこりうるショックとの類似性について着目し, イスの上腸間膜動脈の遮断により門脈血中の血管作動物質たとえば, ヒスタミン, セロトニン, ポリペプチド様物質が大量に増加することを報告した。

しかし現在にいたっても, 上腸間膜動脈の血行遮断に関する時間的限界, あるいは血管作動物質の消長, さらに血行遮断と不可逆性ショックとの関係, 血管作

動物質と全身循環動態との関係についてはまだ明らかにされていない点が多い。

著者は, このような問題点を解明する目的で, 動物実験と, 臨床例の両面から, 上腸間膜動脈領域血行の完全あるいは部分的な遮断により腸管に血行障害をおこさせ, それに伴う股動脈の血圧, 血流量の変動および血管作動物質と不可逆性ショック出現との関連性を追求めし, 若干の知見を得た。

II] 実験方法

a) 実験手法

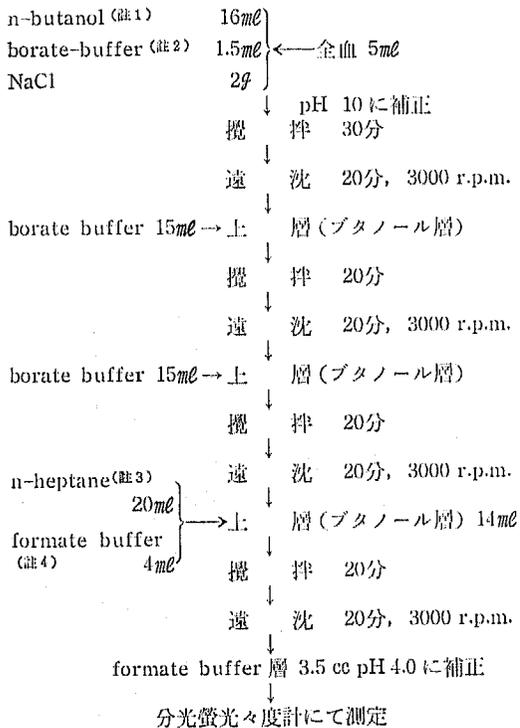
8~15kgの雑種成犬を体重kgあたり30mgのペントバルビタールナトリウムを用いて麻酔させ, 麻酔レベルが安定するのをまち, 腹部正中切開で開腹し, 上腸間膜動脈起始部を露出した。つぎに, 右股動脈を露出し, この部にポリエチレン管を挿管して経時的な採血に使った。上腸間膜動脈遮断は長柄の鉗子で行い, 閉腹した後でも, 鉗子の除去によって血行再開が行えるようにした。

b) 血中セロトニン(以下5-HTと略す)の測定法

血中の5-HTは前述した股動脈へ挿入したポリエチレン管を介して経時的に採取した動脈血5mlから抽出測定した。抽出操作は, Cleark, C. T.¹³⁾らの方法を一部変え, 図1のように行った。

この抽出・測定に要する時間は約3時間半であり, 測定には日立分光蛍光々度計203形を用い, 励起波長295m μ , 蛍光波長330m μ で行った。この操作による合成セロトニンの回収率は5 μ g, 10 μ gでそれぞれ85%ずつ, 20 μ gで83%であった。

pH 4.0の蟻酸緩衝液において, 5-HT吸収曲線は, 励起波長をHg 295m μ とすると図2のようであり, この際ブランクとしては蒸水を使用した。また検体の測定に際しては, ブランクには蒸水を使用し, 各検



(註1) : 同量の $\left\{ \begin{matrix} 1/10N & NaOH \\ 1/10N & HCl \end{matrix} \right\}$ で交互に2回洗い, そのあと同量の蒸水で2回洗ったもの。
 (註2) : boric acid 94.2g に純水 3l と 10N NaOH 165ml を加え, NaCl および (註1) の n-butanol を飽和させたもの (pH 10)。
 (註3) : 0.5M

図 1. 動脈血・5-HT 抽出操作法

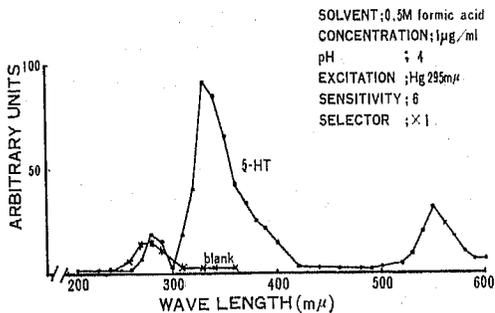


図 2. FLUORESCENCE SPECTRUM of 5-HT

体群の測定ごとに, 既知量の合成5-HTを検体と同操作を行って, 標準曲線を作り, 測定した。なお, 本操作によりイヌの血液 5ml からの抽出物と合成 5-HT 100μg をガスクロマトグラフィで分析した結果を図3で比較した。

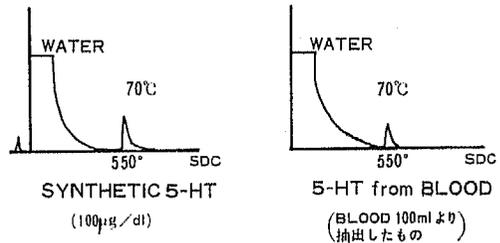


図 3. GAS CHROMATOGRAPHIC COMPARISON of SYNTHETIC 5-HT and 5-HT from BLOOD

c) 組織中の 5-HT の測定

腸管粘膜・粘膜下組織中に含まれる 5-HT 量の測定を目的として, 回盲部腸管を約 7cm にわたって切除, 粘膜および粘膜下組織のみを剥離した上, wet tissue 5g をホモジェナイズし, それについて血中 5-HT 抽出と同操作により抽出した。

d) 血中ブラディキニン様物質 (以下 Br 様物質と略す) の測定

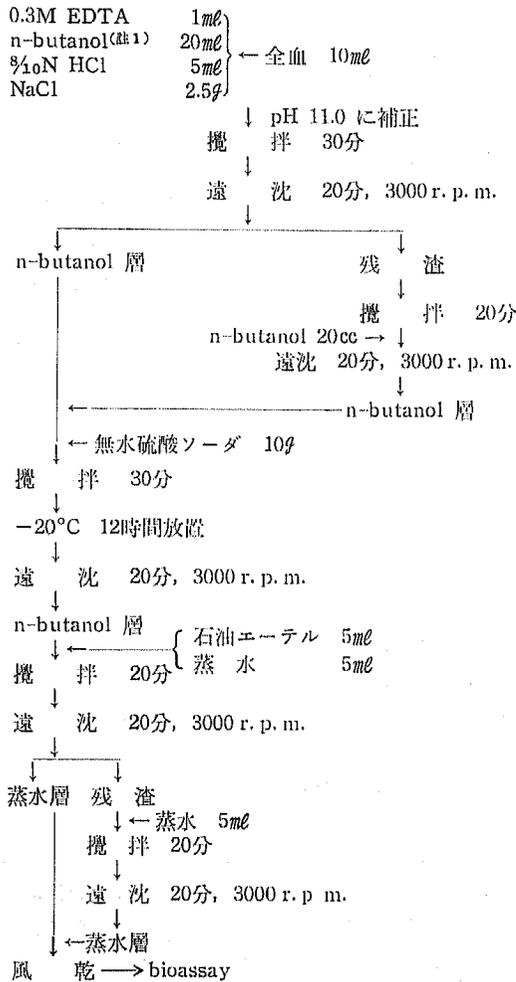
動脈血中の Br 様物質はイヌの股動脈に挿入したポリエチレン管より経時的に採取した血液 10ml について図4の方法¹⁴⁾¹⁵⁾により抽出した。

イ) 抽出操作 (図4)

ロ) 測定法

250~350g のモルモットを心穿刺により脱血死させたのち, たどちに開腹し回腸末端より約 2cm 口側部から, 5~6cm 口側にわたって回腸を切除し, 腸間膜を充分剥離除去したのち腸管内腔をタイロード液で洗滌し, 管状のままマグナス装置に装備した (図5)。腸管の下端は固定し, 上端を張力トランスデューサーにつなぎ, この張力変化を記録して, Br 様物質の濃度を測定した。モルモットの腸管片の還流液としては 38°C のタイロード液を使用した。未知の検体の濃度決定は, 既知の各種濃度の合成 Br (スイス, サンドス社製) に対する腸管片の収縮度を求め, 片対数グラフ上に既知濃度の Br を横軸に (対数), 腸管の収縮度 (cm), 記録計のペンのふれる幅 (cm) を縦軸にとり, 標準曲線を作成し, この標準曲線と未知の濃度の抽出物による腸管片の収縮度から未知抽出物の濃度を求めた。なお標準曲線はモルモットの腸管片を変えるごとに求めた。

この抽出測定法による合成 Br の回収率は, $10^{-5}g$ から $10^{-9}g$ の範囲で $83 \pm 2\%$ であった。 $-20^{\circ}C$ 12時間放置以外の操作はすべて常温下で行った。また, ポリエチレン製注射器の内面を 0.3M の EDTA で前処置した後採血を行った。



(註1) : 同量の $\left\{ \begin{matrix} \text{NaOH} \\ \text{HCl} \end{matrix} \right\}$ でおのおの2回ずつ洗い、その後同量の蒸水で度2あらったもの。

図4. ブラディキニン様物質抽出操作法

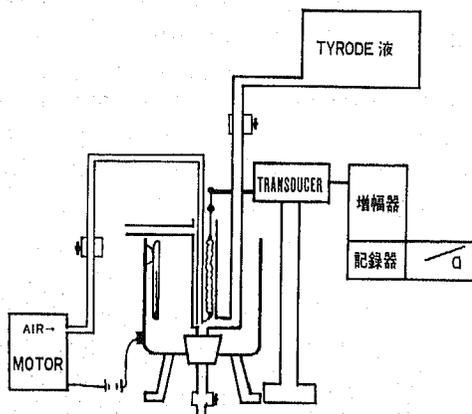


図5. bioassay による Br 様物質測定装置

e) 上腸間膜動脈領域の一定、低流量灌流

上腸間膜動脈を一定の低流量灌流にするため、上腸間膜動脈の起始部にポリエチレン管を挿入し図6のように矩形波電磁流量計、電気血圧計、ロータリーポンプを含む循環回路を挿入し、血流量、血圧を連続的に測定した。その際、股動脈流量、血圧の変化を矩形波電磁流量計、電気血圧計で測定した¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

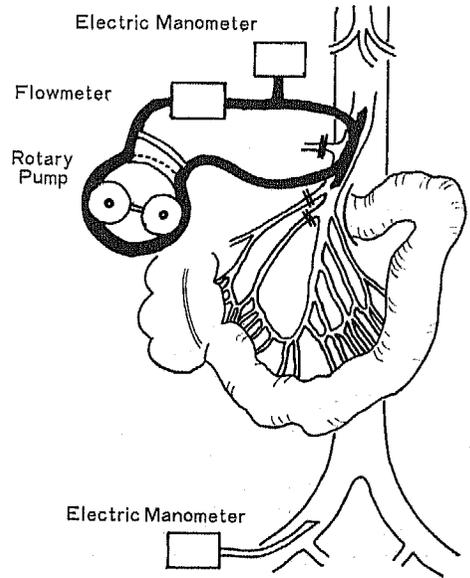


図6. 腹腔動脈領域における流量・圧相関計測法(林)

III] 実験成績

a) 上腸間膜動脈血行遮断と血流・血圧の変化

上腸間膜動脈起始部において血行を遮断することが、全身の血行動態に対してどのような影響を与えるかを検討する目的で、血行遮断・解除実験の全経過にわたって、股動脈の血圧および血流量の変化を検討した。

イ) 股動脈圧

上腸間膜動脈の血行を遮断すると、血圧は一過性に上昇を示すが、遮断開始後30分ごろから股動脈圧は軽度ながら下降を示すようになる。しかし、この圧下降は中間圧 100mmHg 前後にとどまっております。血行遮断後6~7時間にわたって持続している。遮断時間が8時間をこえると、股動脈圧は急速に下降しはじめ、その後死亡するまで下降の一途をたどる。(図7, 8)

ロ) 股動脈血流量

一方、股動脈血流量は血行遮断後股動脈圧の一過性

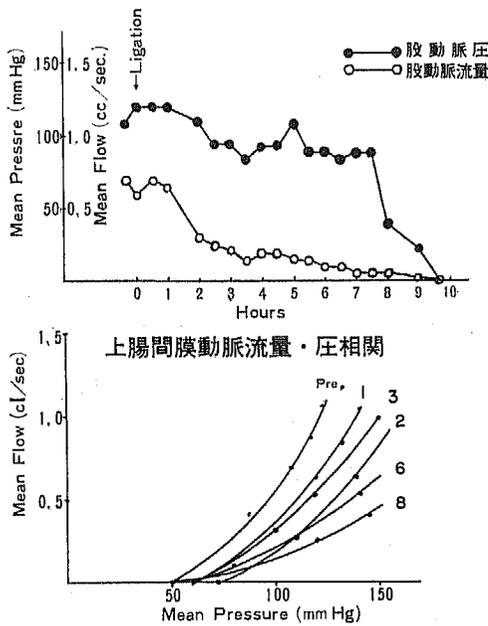


図7. 上腸間膜動脈遮断と股動脈圧・流量

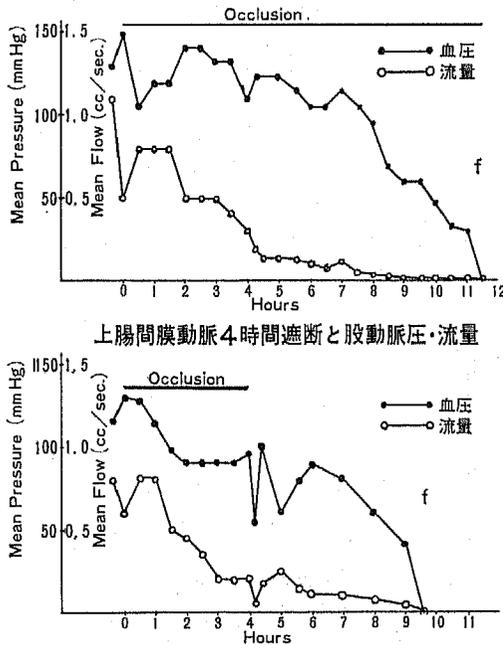


図8. 上腸間膜動脈遮断と股動脈の血行動態

上昇の時期に相当して、一時的に減少しているが、短時間で遮断前の値にもどる。ところが、遮断時間が60分をすぎると、血流量は著しく減少しはじめる。遮断後3~4時間経過すると血流量は遮断前にくらべて減少しているが、一応一定の流量を維持している。しか

し、遮断時間がさらに長くなり、7時間をこえると、血流量はさらに減少しはじめ、イスが死亡するまで減少の一途をたどる。このような血流量が減少した時点において、林らが考案した装置により流量、圧相関を求めてみると、全経過を通じて動脈圧の低下よりも動脈血流量の減少が著しく、とくに、3時間をすぎたころから流量・圧曲線は圧軸に近ずき、遮断が続き死亡するまで、流量・圧曲線が圧軸に近づく傾向がつづく。流量・圧曲線に関するこのような変動は、4時間血行を遮断した群においても大体同じように認められるが、この群では、血行再開に際して一過性の血圧下降と流量の減少が認められる。

このような計測結果からみて、流量と圧を同時に計測すれば血管の緊張状態をかなり適確に把握できる反面、血圧だけを計測して、イスの全身血行動態の変化を判断する場合には、かなり末期状態に陥ってからはじめて循環面に関して認識する欠点を知っていなければならない。

b) 上腸間膜動脈の血行遮断に伴う血液ガスの変化

血行遮断を90分間行った場合、図9のように動脈血pHは急激に酸性側に移動する。一方、血行遮断解除後120分~150分を経過しても、動脈血pHは遮断解除当時のレベルを示しつづけ、あまり acidemia から改善される傾向は認められなかった。

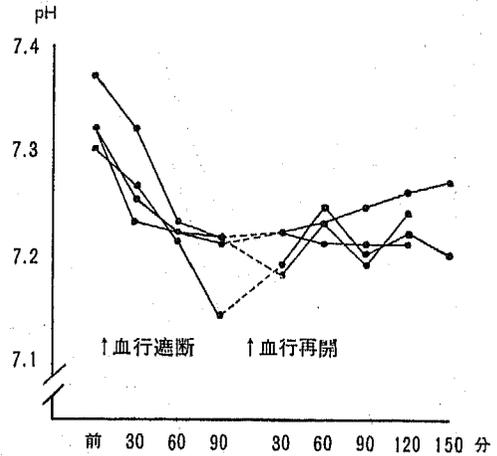


図9. 上腸間膜動脈血行遮断90分前後の動脈血pH(イス)

c) 上腸間膜動脈の血行遮断と動脈血5-HTの変動

イスにおいて、単に開腹術だけを行った群では、動脈血中の5-HTはのようにほとんど変化しない。

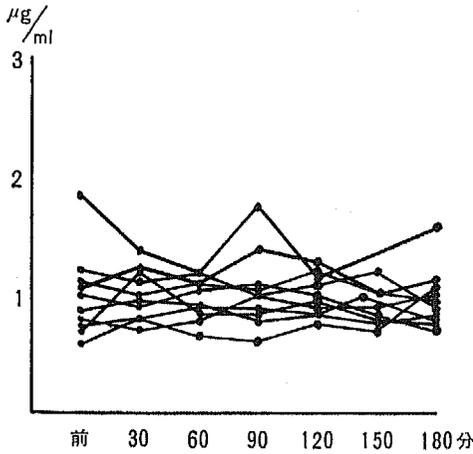


図10. 単開腹例における血中5-HT (イヌ)

他方、イヌの上腸間膜動脈の血行を遮断したままにすると、全例大体13時間以内に死亡した。遮断開始後、死亡するまで経時的に動脈血・5-HT 値の変動をしらべてみると、図11のように、遮断時間が長くなるにしたがい5-HT 値は上昇する。さて、イヌの上腸間膜動脈の血行を一時遮断したのち血行を再開させて、生存させ得る時間的限界を求めるとともに、この際の動脈血5-HTの変動との関連をしらべる目的で、まず遮断時間を段階的に延長させ、各遮断時間群別に上腸間膜動脈血行の遮断・解除前後に5-HTの変動を経時的に測定した。まず、1時間血行遮断群に

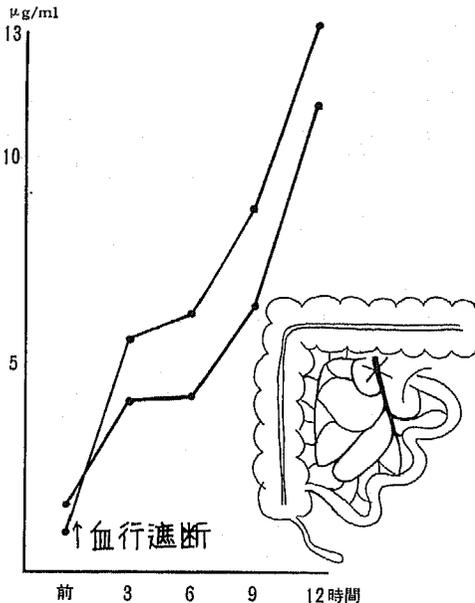


図11. 上腸間膜動脈血行遮断時の血中5-HT (イヌ)

おいては、図12のように血行遮断後30分ごろから5-HT 値は軽度ながら上昇するが、血行を再開させた後、120~150分経過すると、5-HT 値は正常域内にもどる。

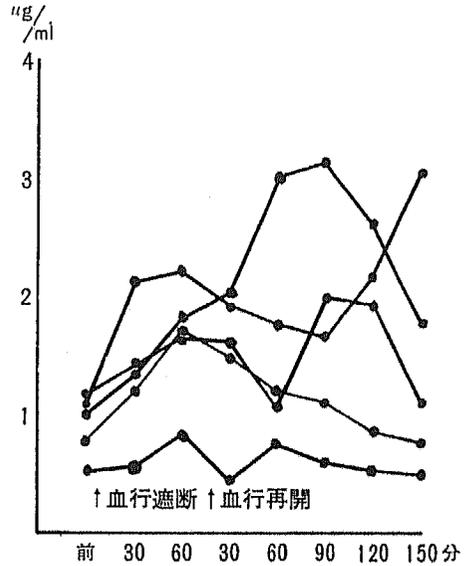


図12. 腸管血行遮断前後の血中5-HT (イヌ) (上腸間膜動脈起始部遮断60分)

血行遮断時間90分群の全例において、図13のように動脈血中の5-HT 値は軽度ながら上昇し、しかも時間の経過とともに上昇の程度が増すが、この群においても血行再開後には5-HT 値は次第に正常域内にもどる。

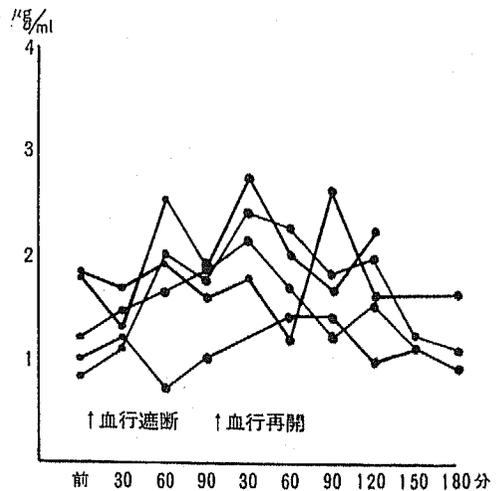


図13. 腸管血行遮断前後の血中5-HT (イヌ) (上腸間膜動脈起始部遮断90分)

さらに、遮断時間2時間群においては、図14のように血行遮断中に出現する5-HTの増加は遮断時間90分群の場合よりも高度になり、血行再開後60分ごろに5-HT値は一度正常域内にもどった後、血行再開後120分頃から再び増加しはじめ、このような双峰性の変動は、この群に認められる特長といえる。しかし再び増加した5-HT値は血行再開後180分ぐらいで、また正常域内にもどっており、この群は血行遮断解除後48時間以上にわたって生存している。

さらに血行遮断時間を3時間に延長した群では、動脈血・5-HT値は、2時間血行遮断群と同じ様な経過を示しているが、2時間血行遮断群にくらべて、その

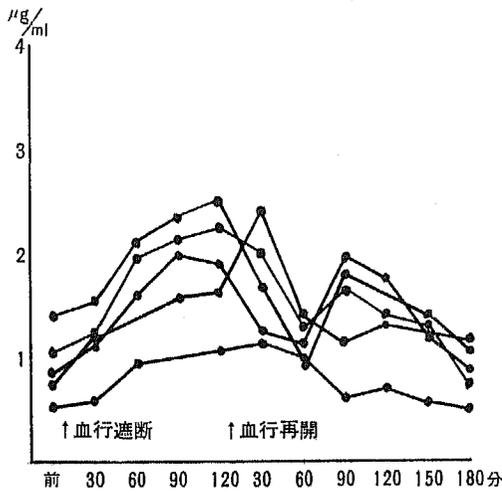


図14. 腸管血行遮断前後の血中5-HT (イス)
(上腸間膜動脈起始部遮断2時間)

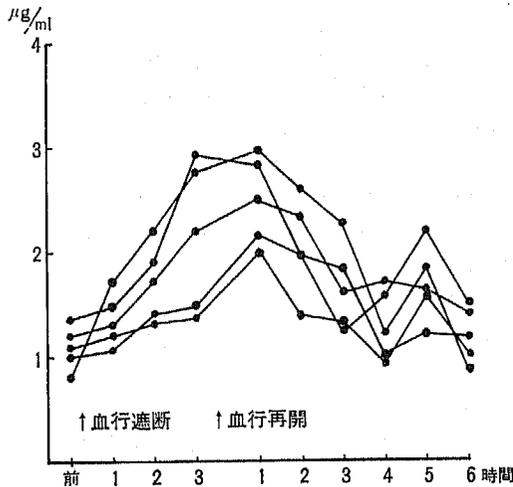


図15. 腸管血行遮断前後の血中5-HT (イス)
(上腸間膜動脈起始部遮断3時間)

程度が多少強く、80%のイスが48時間以上生存している。(図15)

しかし、血行遮断が4時間になると、遮断中増加した動脈血・5-HT値は、遮断解除後、しかも血流が再開していることが確認できたにもかかわらず、前述した他の群において認められたような正常域への復帰を示さず、血行遮断をして死に到らせた群と大体同じように、5-HT値が上昇をつづける傾向を示し、全例48時間以内に死亡した。(図16)

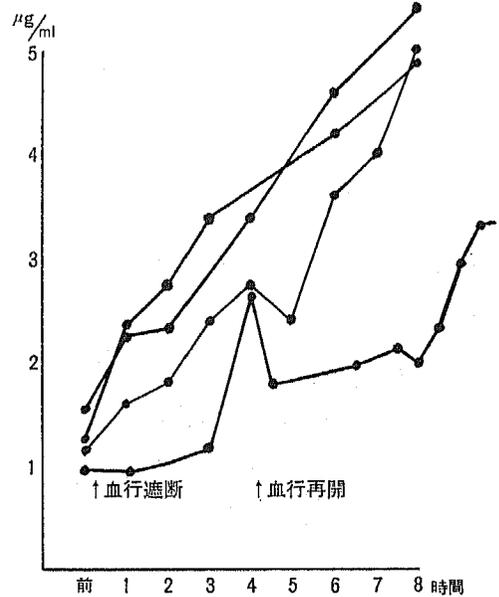


図16. 腸管血行遮断前後の血中5-HT (イス)
(上腸間膜動脈起始部遮断4時間)

以上の結果から、イスの場合上腸間膜動脈の血行遮断に対して、生存させうる遮断時間の限界は3~4時間であり、遮断中には動脈血・5-HT値が一過性に上昇しても血行再開後正常域にもどらうる遮断時間の限界も4時間以内といえよう。

このように流血中の5-HTが上腸間膜動脈の血行遮断によって増加することが明らかになったが、上腸間膜動脈起始部における血行遮断だけで、腸管へ達する血行が完全に遮断されているわけではない。そこで図17のように上腸間膜動脈の起始部で血行を遮断すると同時に、右結腸動脈、回腸・盲腸動脈などのおもな副血行路も遮断すると、血行遮断中には、動脈血・5-HT値の変動は、副血行路の血行遮断をおこなわなかった群にくらべて軽度となっている。この場合に、血行遮断時間を図18, 19のように3時間あるいは、4時間とすると、副血行路遮断群と非遮断群との差はさら

に顕著となる。そこで、腸管への血行の遮断を更に完全にするため、図20のように、腸管系踏近くて血行を遮断し、腸管壁を介しての血行も遮断を行うと、虚血腸管の範囲がせまいという点も一部に関係しているが、動脈血・5-HT 値は血行遮断中はほとんど変動を示さない。さらに、この際血行遮断範囲を広くしても、小腸回腸管の血行遮断と同様に動脈血・5-HT 値は少くとも血行遮断中には増加しないが、血行再開後時間

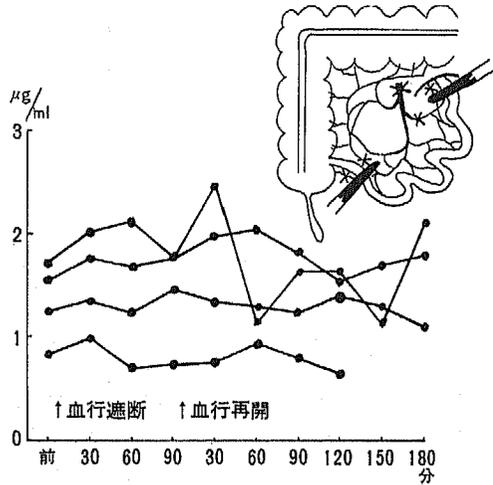


図17. 腸管血行遮断前後の血中 5-HT (イス)
(上腸間膜動脈起始部および主な副血行路の血行遮断90分)

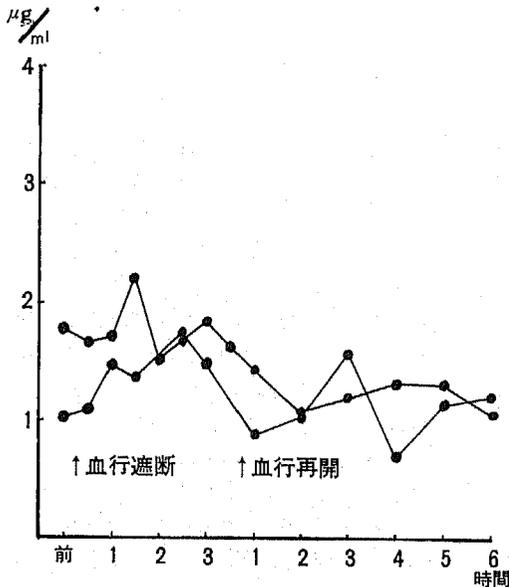


図18. 腸管血行遮断前後の血中 5-HT (イス)
(上腸間膜動脈起始部および主な副血行路に顕著路遮断3時間)

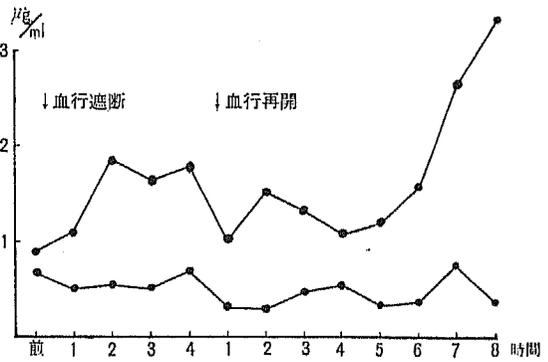


図19. 腸管血行遮断前後の血中 5-HT (イス)
(上腸間膜動脈起始部および主な副血行路遮断4時間)

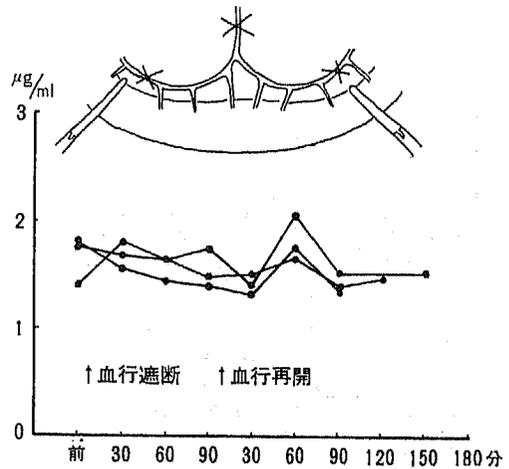


図20. 腸管血行遮断前後の血中 5-HT (イス)
(小腸肛門側1/2遮断90分)

が経過すると増加してくる例がある。(図21)

他方、上腸間膜動脈起始部遮断に際して、副血行路を介する血行を改善する目的で、アルファ・アドレナリン受容体のブロック剤・フェノキシベンザミンを体重kgあたり10mg投与したのち、上腸間膜動脈起始部で血行を遮断すると、(図22) 動脈血・5-HT 値は血行遮断中にも、血行再開後もほとんど変動を示さず、副血行路も遮断した場合に血行再開後5-HT 値が多少の増加を示していたのとくらべて、趣を異にしている。

上述の結果から、血中5-HTは腸管が完全に虚血状態に陥っている場合よりも、不完全な虚血状態の場合に増加しやすいと考えられるが、動脈を完全に遮断した場合には、当然静脈還流も減少していると考えなければならないから、腸間膜血管領域に5-HTが蓄積されて

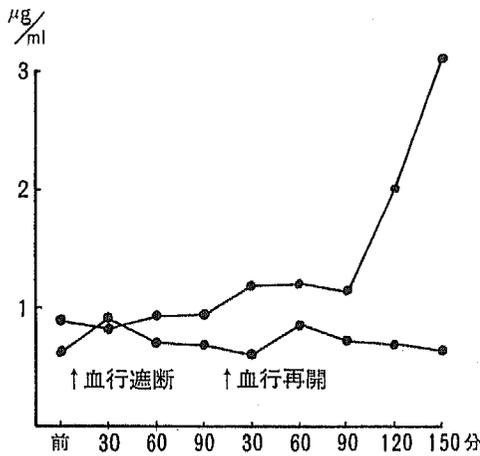


図21. 腸管血行遮断前後の血中 5-HT (イヌ)
(上部腸管 $\frac{1}{2}$ の動・静脈および主な副血
行路遮断90分)

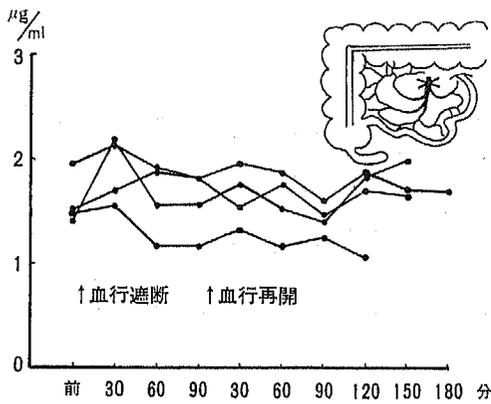


図22. 腸管血行遮断前後の血中 5-HT (イヌ)
(フェノキシベンザミン 10mg/体重kg投
与, 上腸間膜動脈起始部遮断90分)

いる可能性もある。

d) 上腸間膜動脈の血行遮断と組織中の
5-HT の変動

さて、上腸間膜動脈の遮断により動脈血・5-HT 値が増加する機序として、5-HT が虚血腸管壁において生成されて、血中に放出されることが考えられる。そこで、上述した遮断実験と同一条件下で虚血状態に陥った腸管壁中の5-HTを測定し、血行遮断前後で腸管壁中の5-HTの変化を増減率によって図23に示した。その結果、上腸間膜動脈起始部を遮断すると、時間の経過に従って組織中の5-HT濃度が明らかに増加し、血行再開後その濃度がすみやかに減少していくことが明らかにされた。

さらに腸管への血行が完全に遮断された場合より

も、不完全な遮断の場合の方が動脈血・5-HT 値の増加が顕著であることを確かめるため、イヌの上腸間膜動脈起始部に体外循環回路を挿入し、一定・低流量で上腸間膜動脈を灌流させると、低流量灌流開始後、動脈血・5-HT 値は図24の下段に示すように増加する。

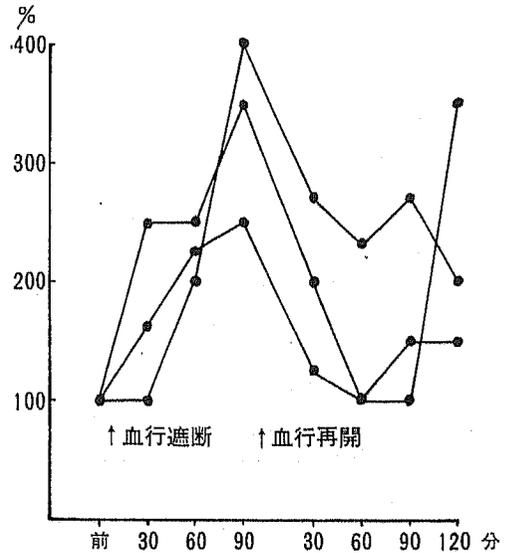
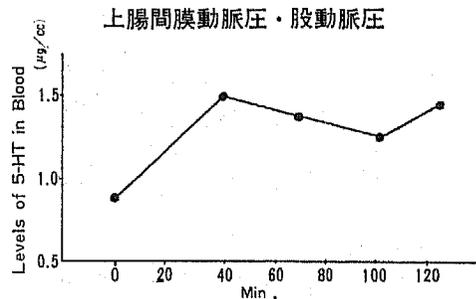
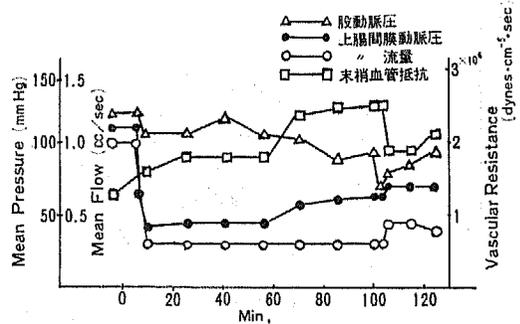


図23. 腸管血行遮断前後の腸管粘膜内 5-HT 濃
度の増減率 (イヌ)
(上腸間膜動脈起始部遮断90分, wet
tissue)



定流量灌流と 5-HT
図24. 上腸間膜動脈定流量灌流

図の上段には、このときの股動脈圧、上腸間膜動脈圧、上腸間膜動脈の流量および腸間膜動脈の末梢抵抗を示したものであるが、この回路による体外循環では、時間の経過とともに末梢抵抗が増加する。

これらの成績から、上腸間膜動脈遮断をおこない、ある時間の後に血行を再開させ、イスを生存させるる遮断時間の限界は3~4時間のあいだにあり、動脈血・5-HTの変動もこの時間を境にして顕著な差を示す。また、動脈血・5-HTの増加は5-HTが阻血腸管粘膜壁で生成され、血中に放出されたものであることが一応推定される。

e) 上腸間膜動脈の血行遮断と動脈血・Br様物質の変動

以上のように上腸間膜動脈遮断に際して流血中の5-HT値が変動を示すことを明らかにしたが、他の血管作動物質の消長を検討することも必要であり、このため同様な血行遮断状態の下で動脈血 Br 様物質の消長をしらべた。この結果、図25のように上腸間膜動脈遮断に際して、動脈血・Br 様物質の方が動脈血・5-HTよりも顕著な変動を示すことが明らかにされた。そこで上腸間膜動脈起始部における血行遮断時間を段階的に変え、それぞれの群において経時的に動脈血・Br 様物質の変動をしらべてみると、単に開腹手術をおこなった群では図26のように、動脈血・Br 様物質はほとんど

変動を示さないのに反して、血行遮断時間が90分の群では、大部分の例が遮断後1時間で急激な Br 様物質の増加を示した。しかし血行を再開すると90~120分で動脈血・Br 様物質はほぼ正常域内にもどっている。(図27) また血行遮断3時間の群においても、ほぼ同様の結果がえられた。(図28) さらに血行遮断4時間群においても、血行再開後動脈血・Br 様物質の値が正常域内にもどることは、血行遮断3時間群と同様であるが、遮断解除後4時間目より動脈血・Br 様物質値が再び上昇している例があることは、他の血行遮断群と異っている点である。(図29) この点と血行遮断4時間群においては、48時間以上生存した例がないことと考え合わせて、注目し値する。

さて、イスが死亡するまで血行遮断を続けている

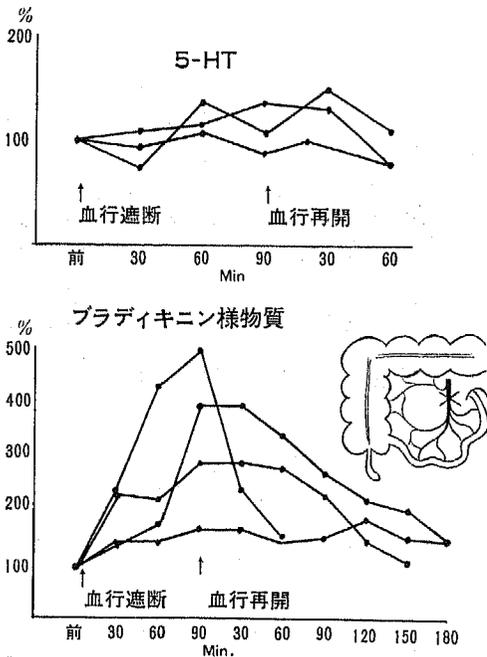


図25. 腸管血行遮断前後の血管作動物質 (上腸間膜動脈起始部遮断90分)

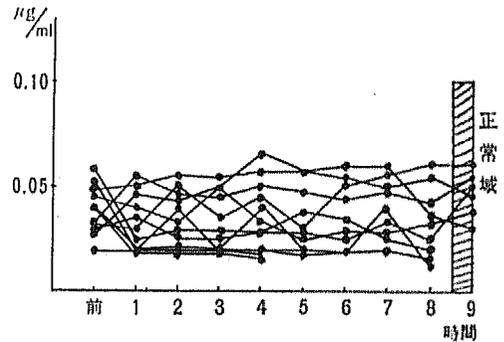


図26. 単開腹例における血中ブラディキニン様物質 (イス)

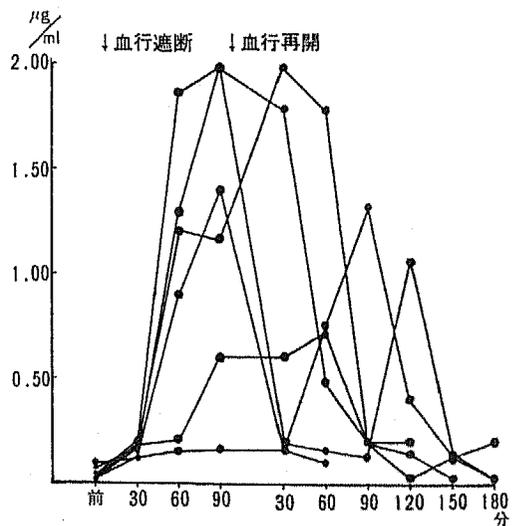


図27. 腸管血行遮断前後の血中 Br 様物質 (イス) (上腸間膜動脈起始部遮断90分)

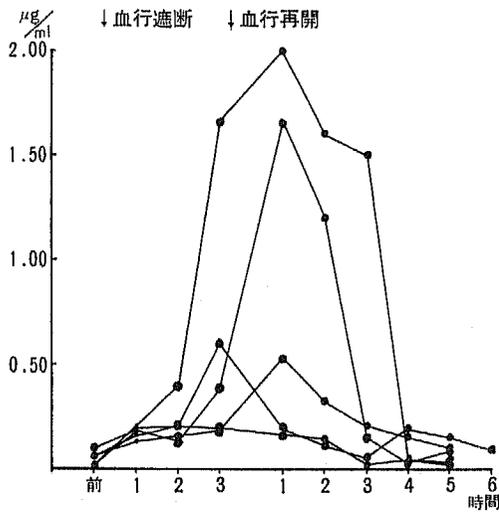


図28. 腸管血行遮断前後の血中 Br 様物質 (イヌ) (上腸間膜動脈起始部遮断3時間)

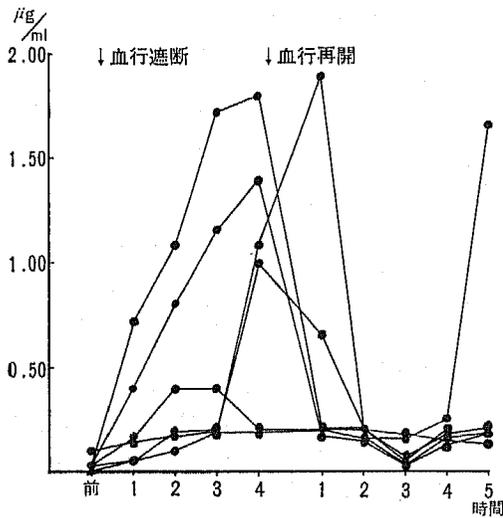


図29. 腸管血行遮断前後の血中 Br 様物質 (イヌ) (上腸間膜動脈起始部遮断4時間)

と、動脈血・Br 様物質値は図30のように明らかに増加するが、遮断時間が長くなるのに従って、一旦増加した Br 様物質の値は依然として血行が遮断されているのかかわらず、むしろ減少しはじめ、死亡直前には正常域をわずかにうまわる値にまで減っている。5-HT の場合と同様に、上腸間膜動脈起始部遮断とともに主な副血行路の血流を遮断すると、ほとんどの例が正常域をこえた値を示しているとはいえ、副血行路を遮断していない群と比較して、動脈血・Br 様物質

の増加程度は軽度となる(図31)。また、血行遮断前にフェノキシベンザミンを体重 kg あたり $10mg$ 投与しておくと、大部分の例においては、動脈血・Br 様物質の増加はフェノキシベンザミンを投与していない群と

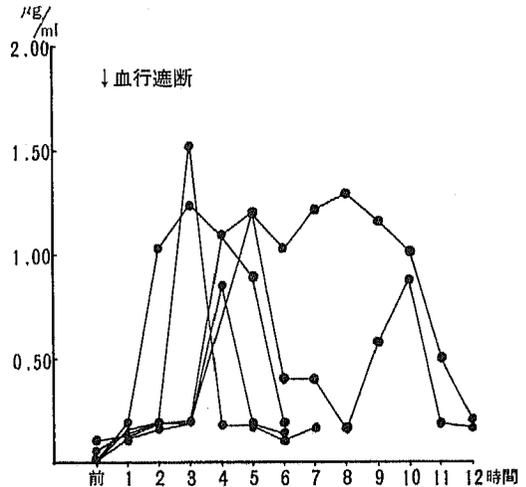


図30. 腸管血行遮断前後の血中 Br 様物質 (イヌ) (上腸間膜動脈起始部遮断)

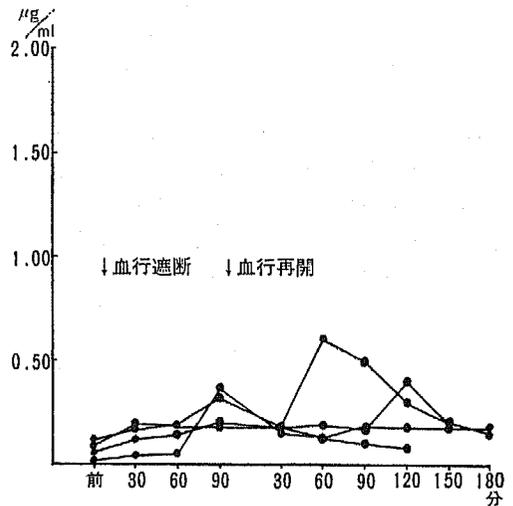


図31. 腸管血行遮断前後の血中 Br 様物質 (イヌ) (上腸間膜動脈起始部および主な副血行路遮断90分)

くらべて軽度である。(図32) 現段階においては、組織中の Br 様物質の測定方法が確立されていないので、Br 様物質の生成部位などを明らかにすることはできなかったが、前述の成績からみて、上腸間膜動脈

の血行遮断、すなわち広範囲にわたる腸管の阻血によって動脈血・Br 様物質が増加を示す一方、5-HT のように遮断時間が長くなればなるほど増加の程度がより高度になるのとは違って、遮断時間を4時間以上のばしても正常域に復帰する点が特長的である。

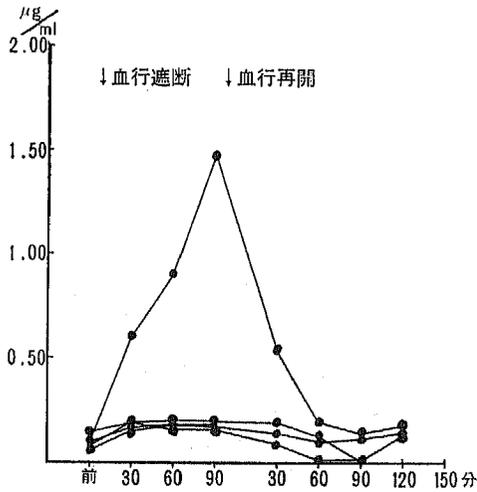


図32. 腸管血行遮断前後の血中 Br 様物質 (イヌ) (フェノキシベンザミン 10mg/体重kg投与, 上腸間膜動脈起始部遮断90分)

このように腸管の血行遮断に対して血管作動物質、5-HT・Br 様物質が示す反応にはかなり違った点が認められ、この2種の血管作動物質の間にもどのような関連性があるのかを明らかにする目的で、あらかじめイヌに、体重kgあたり 0.25mg の合成 5-HT を投与しておき、上腸間膜動脈起始部で血行遮断を行い、経時的に動脈血・Br 様物質の変動をしらべた (図33)。このように 5-HT で前処置を行っておくと、動脈血・Br 様

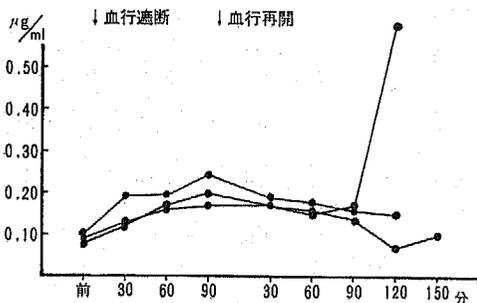


図33. 腸管血行遮断前後の血中 Br 様物質の変動 (イヌ) (5-HT 0.25mg/体重kg投与, 上腸間膜動脈起始部遮断90分)

物質の変動は、5-HT による前処置を行わなかった群にくらべて、非常に軽度となっている。これらの結果から、血行遮断に際して、流血中に増加した 5-HT は、動脈血中の Br 様物質の増加を抑制しているのではないかと推定もなりたつ。

換言すれば、腸管阻血がある一定の時間をこえると血流が再開されても死の転帰をとる事実に対して、数多くの原因があげられようが、その原因の一つとして Br 様物質の増加と 5-HT の増加を考慮することができ、Br 様物質の方が 5-HT よりも死因となるに近い位置にあるといってもよからう。

f) 腸管血行遮断の際の腸管粘膜の組織像

以上のように、上腸間膜動脈起始部の遮断によって惹き起こされた血管作動物質の消長を検討するとともに、腸管粘膜の変化を経時的に検討した。

イ) 肉眼所見

写真1~4に示すように、血行遮断時間1時間の群では、遮断解除の時点で粘膜にほとんど変化がみられないが、2時間におわたって血行を遮断すると、粘膜下出血斑があらわれてくる。さらに遮断時間を3時間とすると、粘膜下出血が高度、広範囲となっている。この群においては、正常粘膜像を示す部分が非常に少なくなっているが、それでも正常粘膜像が部分的に認められ、皺襞像も保たれている。しかし血行遮断時間が4時間となると、遮断解除後にあたって正常粘膜がまったく認められず、粘膜下層全体に出血巣が広がり所々に壊死像が認められるようになる。しかし粘膜面の皺襞像も多少くずれてくるがまだ部分的に皺襞が残存している。

つぎいて、血行遮断時間が11時間になると、粘膜には壊死に陥った部分が広範囲に認められ、粘膜下出血巣も全面におよび、粘膜の皺襞像もほとんど消出している。粘膜はもろくなる一方、粘膜下組織と筋層との間で剝離を行なうことは非常に困難となるが、腸管壁の緊張はまだ保たれている。イヌが死亡する時点における腸管の変化としては、粘膜が非常にもろくなるとともに、腸管壁の緊張はまったく消失し、粘膜全体が壊死に陥っている。

ロ) 腸管粘膜の組織学的所見

上腸間膜動脈遮断90分の群では、粘膜表層面に軽度の充血と出血がみられ、軽い好中球浸潤と、組織球、単球などの円形細胞の浸潤が認められる。境界部の腺組織は浮腫状を示し、粘膜下層の小血管に中等度の拡張像が認められ、細網細胞の浸潤が散見される。漿膜組織および筋層は肥厚し、この部に好中球浸潤も認め

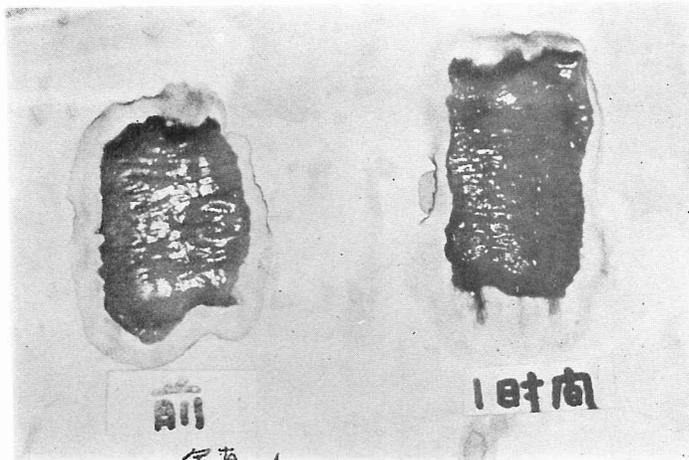


写真1. 上腸間膜動脈起始部遮断

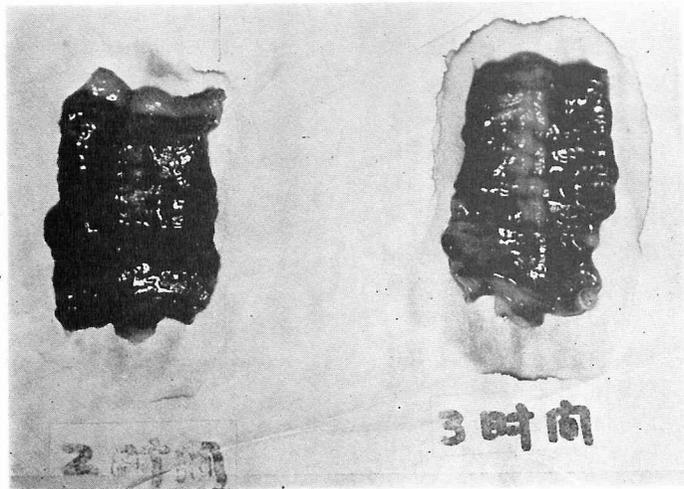


写真2. 上腸間膜動脈起始部遮断

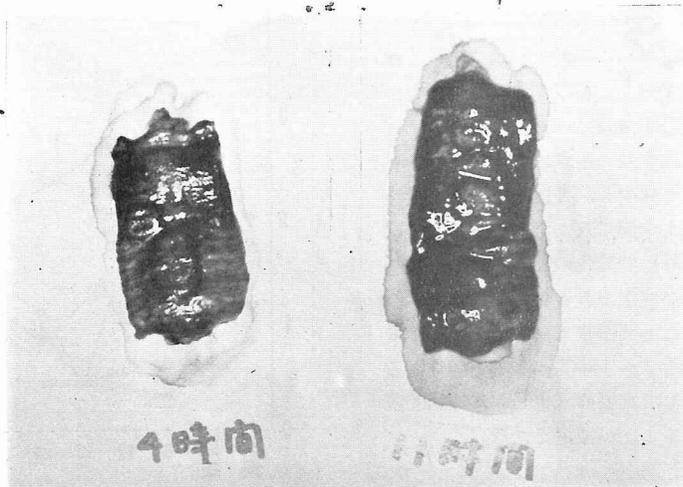


写真3. 上腸間膜動脈起始部遮断

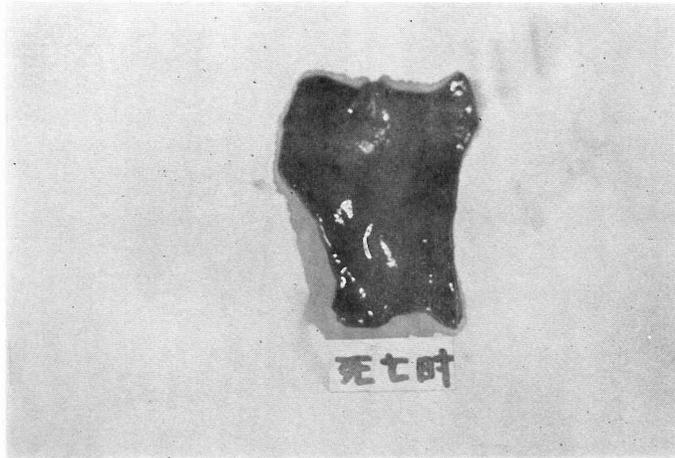


写真 4. 上腸間膜動脈起始部遮断

られる。しかし、大部分の腺細胞は正常の状態を保ち、粘液形成を行っている。(写真5)

遮断時間が3時間の群では、粘膜の $\frac{2}{3}$ ~ $\frac{3}{4}$ の部分が生死に陥っているが、これは、粘膜細胞の変性壊死によるものであり、粘膜表層の出血は中等度で、さらに、組織球などの円形細胞浸潤が粘膜下層に強く現れ、神経細胞の肥大、明瞭化がみられる。しかし腺細胞による粘液形成能はまだ多少残されている。(写真6)

さらに遮断時間を4時間とした群においては、粘膜表層の出血は著明で、円形細胞の浸潤が表層にまで及び、基底部の一部分を残して粘膜層は全く壊死に陥り、3時間以内の血行遮断群にみられた所見とは逆に、粘膜下層の細胞は乏しくなる。この群においては、腺細胞の粘液形成が全く認められず、神経細胞の肥大も強い。(写真7)

また、血行遮断時間をさらに延長し、8時間とした群では、粘膜層は全く萎縮し、粘膜表皮のほとんどが消出し、出血は基底部にまで及び、充血も著明で、好中球が多くみられ、他に少数の組織球もみられる。粘膜下層の細胞は著しく減少し、神経細胞の肥大変性が強く、円形細胞浸潤も全層に及んでいる。(写真6)

以上の所見から、腸管壁の変化の程度より血行遮断によって起る腸管粘膜が蘇生しうるか否かの時間について明確な一線をひくことは困難であるが、粘膜の変化が、血行遮断が大凡そ3~4時間になると強くなることから血行遮断に際して粘膜の蘇生しうる時間的限界も、3~4時間にあることが推定できる。

IV] 臨床例における血中・血管作動物質の消長

臨床例においても、上腸間膜動脈の急性血管閉塞、すなわち急性上腸間膜動脈閉塞症も少数ながら認められるが、著者は上腸間膜血管領域における血行障害が腸閉塞症の症例にも認められるので、腸閉塞症5例について血中5-HT値を術前から術後48時間までの期間にわたって測定した。

図34に示すように、局所的血行障害の程度が軽度であると手術にて確認された症例1では、腸管拡張が高度であり、イレウス解除後にむしろ静脈血・5-HT値が一時的増加している。

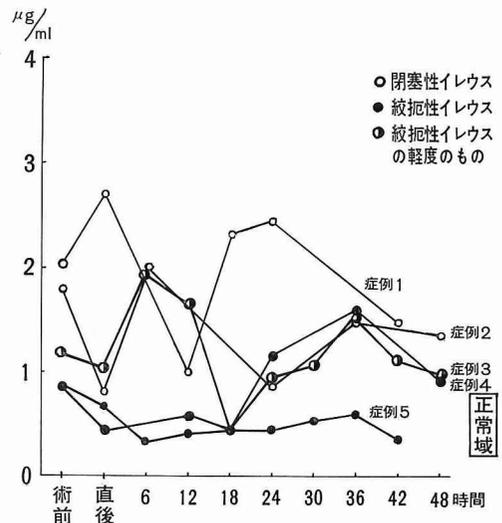


図34. 手術前後の血中5-HT (イレウス)

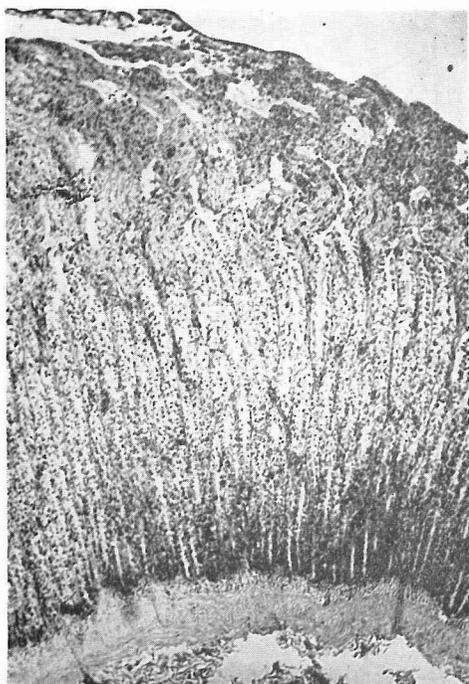


写真 5. (H. E $\times 10$)
上腸間膜動脈起始部遮断90分の腸管組織像

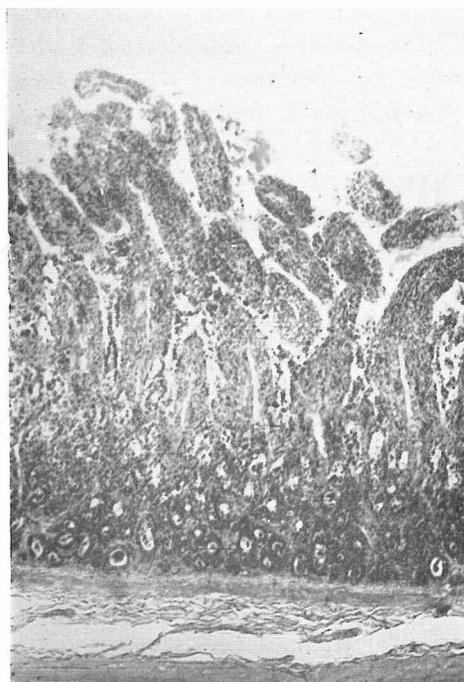


写真 7. (H. E $\times 10$)
上腸間膜動脈起始部遮断4時間の腸管組織像



写真 6. (H. E $\times 10$)
上腸間膜動脈起始部遮断3時間の腸管組織像

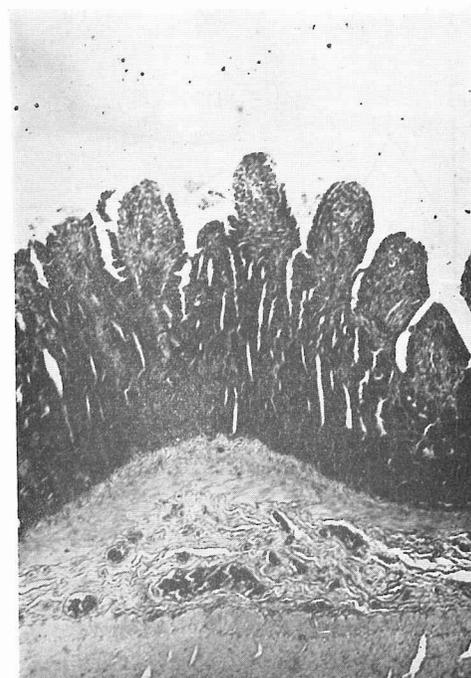


写真 8. (H. E $\times 10$)
上腸間膜動脈起始部遮断8時間の腸管組織像

ところが、絞扼が高度であって、腸管の一部が完全に壊死に陥っており、この部分の切除を必要とした症例5においては、術後静脈血・5-HTは全経過を通じて正常域内にとどまり、術後むしろ減少の一途をたどる。

症例1においては、手術前後の血圧、脈搏数の変化は図35のように、静脈血・5-HTの消長と平行せず、図36に示した症例5においても血圧、脈搏数の変化と血中5-HTの消長との間に一定の関係が認められない。

これらの症例のように、腸管への血行に種々な程度の障害がおきているが、術前・術中・術後を通じて一応腸管の血行障害が確認されなかった症例について血中5-HTが如何なる消長を示すか検討しておく必要がある。

前に述べたように、麻酔下に単開腹をうけたイスにおいては、術後に血中5-HT値の増加を招かないことが明らかにされているが、腹部手術（胃癌に対する胃切除）と腹部以外の手術をうけた症例のいずれかについても図37のように静脈血・5-HT値は顕著な変動を示さず、腹部以外の手術をうけた症例では術後6～12時間ごろに、胃切除術をうけた症例では術直後に一時的に血中5-HT値が軽度増加するにとどまっている。このいずれの症例における血中5-HT値の増加はほとんど正常域内にとどまっている。

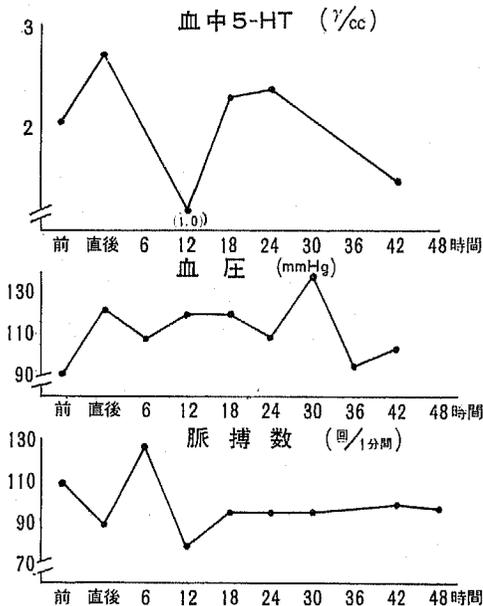


図35. 手術前後の血中5-HTと血圧・脈搏数 (閉塞性イレウス, 重症例 60才♀)

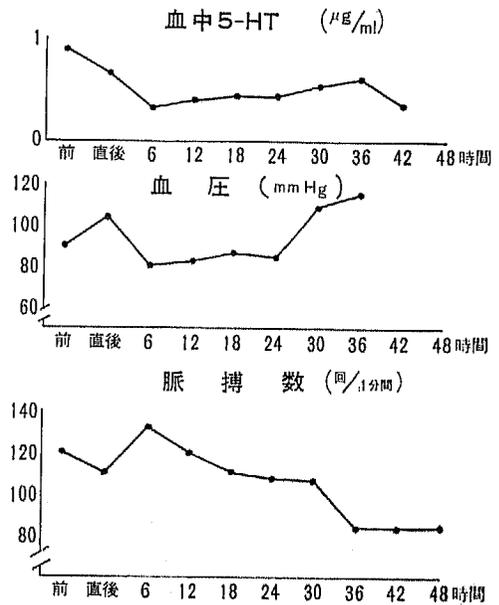


図36. 手術前後の血中5-HTと血圧・脈搏数 (絞扼性イレウス, 重症例 28才♂)

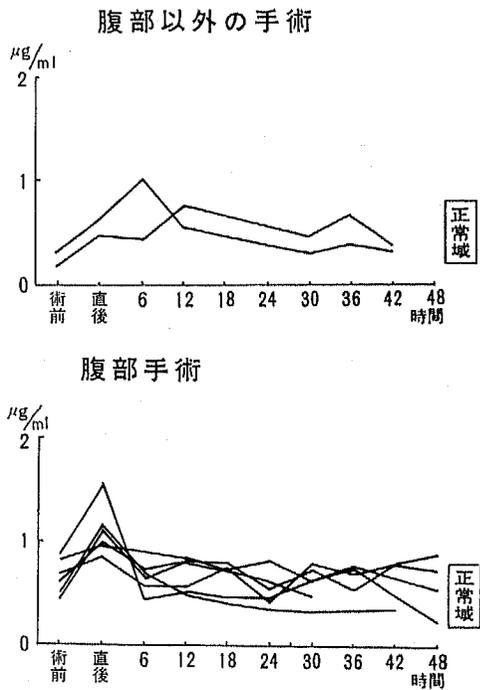


図37. 手術前後の血中5-HT

この事実と前にあげたイレウス症例における成績とを比較してみると、イレウス手術後の血中5-HT値の上昇に関しては腸管の血行障害の存在が重要な役割を

演じているものと言えよう。

V] 考 按

腸管の虚血状態が長時間続くとショックを惹きおこし、この血行障害が解除されなければ、いずれ不可逆性のショックに移行することは古くから指摘されている。

1949年 Nemier らは、急性腸閉塞症における死因として腸管内容物が腸管壁を通り腹腔内に漏出し、これが血管内に再吸収されることを指摘した。動物が死亡する時期はこの腸管からの漏出液が暗黒色または黒色を呈した時点であり、この漏出物はヘミンまたはヘモグロビンに由来し、この物質の中に致命的なものが存在すると述べている。しかし著者の実験例において死後剖検をしてみても、異常な腹水、とくに黒色の腹水は認められなかった。

Lillehei らをはじめとして、エンドトキシンによる不可逆性ショックに関する多数の報告があるが、これらの観察は、エンドトキシン・ショックに伴なう血行動態が、カテコールアミンなどの消長に関したものである。もちろん著者の成績をエンドトキシン・ショックと直結させることはできないが、イスのエンドキソトン・ショックにおいては腸管の微小循環障害、腸管粘

膜の壊死などが重要な役割を演じているし、血行遮断による腸管粘膜の壊死とショックとの間に密接な関連があることは当然考慮していなければならない。たとえば図38のようにエンドトキシンを注入すると、注入直後より股動脈圧も、上腸間膜動脈圧も急激な下降を示し、股動脈圧は時間の経過とともに漸次上昇していくが、上腸間膜動脈領域においては、血圧の回復がおそい、しかしエンドトキシン注入直後激減した血流量は軽度ながら増加し、流量・圧相関からながめても血管緊張度が漸次低下していくことがわかる。さらに図3,7に示したように血行遮断による全身血圧の低下、血流量の減少には7, 8時間を要する事実も、エンドトキシン注入によるショックと異っている点である。

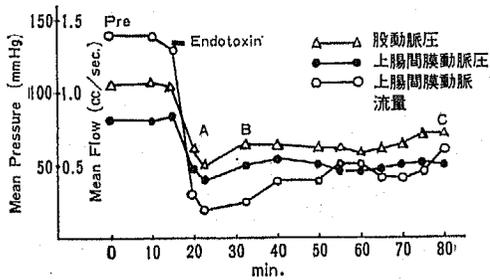
なお、脱血性ショックにおいても血管作動物質が増加することは、板垣¹⁹⁾、石川²⁰⁾、齋²¹⁾らも明らかにしたが、増加する血管作動物質の主体は、アドレナリン、ノルアドレナリンであり、セロトニン(5-HT)様物質の増加は否定されている。

さて、Selkurt らは上腸間膜動脈血行遮断を行ったときの動脈圧、静脈圧の変動などから腸管壁における血液の鬱滞(pooling)と毒性物質の関係を追求し、腸管虚血に伴なうショックは、腸管への血液の鬱滞(pooling)よりはむしろ血管毒性物質の血中増加に意義があり、これらは腸管の無酸素症によってできることを強調した。この血管毒性物質の出現こそ、不可逆性ショックの原因であり、これらの物質は、セロトニン、腸物質、物質P、アデノシン複合体などであろうと推論し、エンドトキシンとの関連にも言及した。

腸管虚血によって血中に血管作動物質が増加することを明らかにした著者の実験成績は、このような推論を支持するものである。

1960年 Baez らも、腸管虚血による血管毒性物質の出現について述べているが、血漿中に増加した血管刺激物質は、おそらく5-HTであろうという見解を発表したが、結論を下してはいない。さらに同年、Baez らはダイベンジリン投与により腸管虚血にさらされたイスの生存率を向上させることができるとともに、血漿中の血管毒性物質が減少することを報告している。

その後、Kobold らはイスの上腸間膜動脈遮断により流血中に、平滑筋片の収縮による bioassay により測定したポリペプチド様物質、ヒスタミン、セロトニン、カテコールアミンなどが増加することを述べている。これらの成績は、門脈血中の血管作動物質に関するものであるが、上腸間膜動脈血行遮断に際して、門脈血中のセロトニンの増加は静脈血流のみを遮断した



上腸間膜動脈流量・圧相関

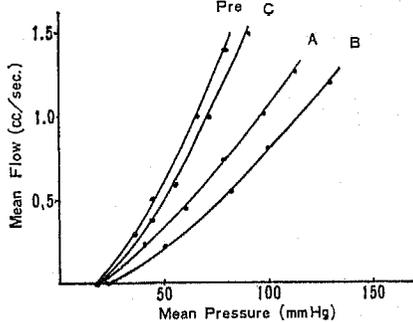


図38. エンドトキシンと股動脈圧・上腸間膜動脈の流量・圧相関

場合により高度であり、ポリペプチド様物質は末期になるとセロトニンよりはるかに増加している。また、Kobold らはこのポリペプチド様物質が、ブラディキニンらしいと推定している。なお、Kobold らの実験においては、腸管虚血後、1時間目からかなり急激な血圧の下降が認められているが、著者の実験においては、上腸間膜動脈遮断後2時間目ごろから股動脈の血流量がかなり急激な下降を示しているにもかかわらず、腸管虚血後約7~8時間までの期間には、顕著な血圧下降は出現せず、また、遮断後増加したブラディキニン様物質は、イスが死亡する前2~3時間ごろから逆に急激に減少しはじめること、他方5-HTは末期においてもさらに増加して行く点など、いくつかの相違点が認められている。

このように現在の段階においては、腸管の血行障害と、それに伴って血中に増加する血管作動物質との関係、あるいは腸管虚血によって惹き起されるショックの不可逆性出現と血管作動物質の意義、あるいはショックと腸管粘膜の変化との関係²²⁾²³⁾についてはなお不明な点が多く残されている。著者はこの問題について多少とも解明することを目的として、腸管の血行障害がある場合に、生体が正常にもどらう時間的限界を主に血管作動物質の面から明らかにしようとした。もちろん著者がこれまでにに行った実験成績は、この点を解明するために十分な情報を与えるものとは言えないが、次のような事実は腸管血行障害と不可逆性ショック、とくに血管作動物質との関連性を多少とも明らかにするものであろう。

まず第一に、腸管虚血により流血中に増加する5-HTは、阻血腸管壁より生成され、流血中に放出されたものと推定しうる。しかし、5-HTのみでは、腸管血行に異常を起すエンドトキシン・出血性ショック、あるいは血管閉塞症や血行途絶による腸管粘膜の変化が、血行動態あるいは、全身状態に与える影響と、どのような関連性をもっているのかを解明するのに、十分ではない。

たとえば、大量の合成5-HT (0.25mg/体重kg)をイスに静注した際、一時的な脈搏、呼吸数の増加、血圧下降が現れるが、ほとんどの犬が死の転帰をとらず、持続的なショック状態とはならない²⁷⁾。もちろん体内において生成された5-HTと、体外から投与された合成5-HTとの間では、異った状態が生体内で惹き起されることも考えられるが、これらの事実からみても、5-HTが必ずしも不可逆性ショックを誘発させる、単一無二の起因物質²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾ではないとも言うことができる。ここで考慮しなければならないものは、最近痛

み起因物質として注目を集めているブラディキニンである。著者が得た実験成績においても、流血中のBr様物質の消長が腸管阻血と非常に深い関連をもっていることには異論があるまい。しかし、流血中のBr様物質は腸管に阻血のある場合、明らかに増加するが、阻血が長時間に及ぶと、一端増加したBr様物質はむしろ減少する点、さらに阻血時の腸管の肉眼的所見、組織内のBr様物質の測定結果を欠いていることなどを考え合せると、Br様物質と腸管壁の虚血性変化との関係については、現在のところ結論をひき出すことは出来ない。

もちろん、腸管虚血あるいは、腸管の虚血性変化の初期においては、Br様物質の生成がたかまり、阻血腸管を改善するように作用するが、阻血が7~8時間以上となると、生体はむしろBr様物質の生成能力を失って来るものとも考えられる。このようなことを考え合せると、3時間以内の腸管虚血の場合に認められる血行再開後のBr様物質の正常域への復帰と、さらに長時間血行が遮断された場合に認められるBr様物質の減少とは異った意味をもっているものと解釈しなければならない。

また、流血中の各種血管作動物質、たとえば、5-HTとBr様物質とが必ずしも平行した消長を示していない理由も検討される必要がある。すなわち、腸管が長時間虚血状態におかれると、5-HT値は増加しつどけており、しかも血行遮断が1~3時間の場合よりも、4時間を過ぎたころから急激な増加を示す反面、血行遮断時間7~8ごろからBr様物質は減少している事実は、5-HTとBr様物質がなんらかの関連性をもって消長を示していることが考えられる。この関係は、図33において示した成績からも一応説明できよう。少くとも、長時間の腸管虚血によって流血中に増加した5-HTのレベルに相当する合成5-HTを与えると、明らかに流血中のBr様物質の増加は、投与しない群と比し抑制されているようである。また、副血行路遮断や、フェノキシベンザミン投与によっても、流血中へのBr様物質のレベルは、非処置群にくらべて低いが、この場合に認められる流血中のBr様物質の低いレベルと、5-HT大量投与によるBr様物質の血中レベルが低いこととは異った機序によるものとも考えられる。なぜならば、大量の流血中の5-HTは、生体の防禦反応として生成されるとも考えられるBr様物質の血中放出をさまたげ、その結果、全身状態の悪化を助長させると考えられる一方、フェノキシベンザミンなどは、虚血腸管に対して副血行路を介した血行を改善させ、血中に5-HTが放出されることを防ぎ、

ひいては、全身の血行動態、組織代謝を改善させ、血中に Br 様物質が放出される必要がない状態を招き、ショックの不可逆性を未然に防ぐものであると考えてよからう²⁸⁾²⁹⁾。

なお、逆に副血行路も完全に遮断した場合、遮断中、流血中の 5-HT も Br 様物質も増加しない事実は、静脈還流量が少ないため、循環血液中の濃度をたかめない理由によるとも考えられるが、血行遮断解除後もこれら血管作動物質がほとんどの例について増加しない事実にについては、現在のところ十分な解釈ができない³⁰⁾。

臨床例においても、血行途絶がより高度な絞扼性イレウスにくらべて、閉塞性イレウスの場合に流血中の 5-HT の増加が顕著なことも、前述した実験成績と軌を一にしているものであり、今後検討を進めた上で、結論を出したい。

VI] 結 語

1. 成犬を使って、主に上腸間膜動脈起始部において血行を遮断し、生存しうる遮断時間の限界をしらべ、この時間的限界が 3~4 時間にあることを明らかにし、この際、流血中・5-HT、Br 様物質が特異な消長を示すことを明らかにした。

2. 流血中の 5-HT は腸管阻血後、死亡まで増加しつづけるが、フェノキシベンザミンの血行遮断前投与、あるいは腸管の完全虚血により 5-HT の増加は抑制される。

3. 血行遮断に伴って、腸管粘膜、粘膜下組織中の 5-HT 値も増加する。

4. 流血中の Br 様物質は、腸管虚血に際して、流血中の 5-HT よりも顕著な反応を示すが、虚血が長時間におよぶと、一端増加した Br 様物質はむしろ減少して行く。このような Br 様物質の増加もフェノキシベンザミンの血行遮断前投与ならびに、副血行路の完全遮断により抑制される。

5. 血行遮断前に大量の 5-HT を投与しておく、流血中 Br 様物質は血行遮断後に増加しない。

6. 血行遮断後 6~7 時間ぐらいの期間には血圧下降はおこらないが、死亡前 2~3 時間より急激な血圧下降がおこる。これに反し股動脈の流量は上腸間膜動脈血行遮断後 1~2 時間目に急激な下降を示し、以後徐々に下降を示しており、血圧下降が顕著となる時期以前に末梢血管抵抗が高まっている。

7. 臨床例においては、局所的血行障害の高度な場合には、静脈血 5-HT の増加は軽度である一方、腸管拡張が広範囲な閉塞性イレウスの場合には、5-HT の

増加が認められた。しかしこのような 5-HT の消長と、脈搏、血圧などの変動とは平行しない。

以上の成績から、腸管に虚血状態がある場合には流血中の 5-HT、Br 様物質が全般的に増加するが、Br 様物質の放出は大量の 5-HT によりむしろ抑制される。このような血管作動物質の消長は、ショックにおける不可逆性の出現と関連を持ちうるものと推定される。

(本論文の要旨は、日本循環器学会関東甲信越北陸地方会第 47, 49, 51 回例会、第 1 回日本消化器外科学会総会および第 9 回日本脈管学会総会で発表した。)

稿を終るに当たり、ブラディキニン様物質の測定を御指導下さった日本医科大学細菌学教室木村義民教授、宮永嘉隆博士、同第一外科学教室代田明郎助教授に衷心より深謝する。

文 献

- 1) Nemir P. et al.: The Cause of Death in Strangulations Obstruction: An Experimental Study. *Ann. Surg.*, 130: 857, 1949.
- 2) Poth E. J. et al.: Intestinal Obstruction. *Ann. Surg.*, 131: 159, 1950.
- 3) Lillehei R. C. et al.: Physiological Approach to Successful Treatment of Endotoxin Shock in the Experimental Animal. *Arch. Surg.*, 78: 464, 1958.
- 4) Lillehei R. C. et al.: The intestinal Factor in Irreversible Endotoxin Shock. *Ann. Surg.*, 148: 513, 1958.
- 5) Kuida H. et al.: Species Differences in Effect of Gramnegative Endotoxin on Circulation. *Amer. J. Physiol.*, 200: 1197, 1961.
- 6) Selkurt E. E.: Intestinal Ischemic Shock and the Protective role of Liver. *Amer. J. Physiol.*, 197: 281, 1959.
- 7) Hinshaw L. B. et al.: Role of Histamine in Endotoxin Shock. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 104: 379, 1960.
- 8) Baez S. et al.: Vasotropic Substances in Blood in Intestinal Ischemia Shock. *Amer. J. Physiol.*, 200: 1245, 1960.
- 9) Baez S. et al.: Intestinal Ischemia Shock in Normal and Dibenzylamine-protected Dog. *Amer. J. Physiol.*, 200: 1239, 1960.

- 10) Rosenberg J. C. et al.: Studies on Hemorrhagic and Endotoxin Shock in Relation to Vasomotor Changes and Endogenous Circulating Epinephrine, Norepinephrine and Serotonin. *Ann. Surg.*, 154: 611, 1961.
- 11) Kobold E. E. et al.: Quantitation and Identification of Vasoactive Substances Liberated During Various Types of Experimental and Clinical Intestinal Ischemia. *Surg. Gynec. & Obst.*, 117: 315, 1963.
- 12) Kobold E. E. et al.: Chemical Mediators Released by Endotoxin. *Surg. Gynec. & Obst.*, 118: 807, 1964.
- 13) Clark C. T. et al.: Estimation of 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) in Biological Tissues. *J. Biol. Chem.*, 215: 337, 1955.
- 14) Elliot D. F. et al.: The Isolation of Bradykinin, a Plasma Kinin from Ox Blood. *Biochem. J.*, 78: 60, 1961.
- 15) 宮永嘉隆・他: Bradykinin 抗体の解析ならびにこれを応用した Bradykinin 測定法の検討, アレルギー, 16: 289, 1967.
- 16) 林 四郎: 外科領域における血圧に関する二, 三の問題点, 脈管学, 5: 58, 1965.
- 17) 林 四郎・他: 体外補助循環回路を利用した流量・圧曲線測定, 脈管学, 8: 200, 1968.
- 18) 伏見 一・他: 腸間膜動脈領域における血行動態—特に全身の血行動態との関連性について, 脈管学, 9: 259, 1969.
- 19) 板垣 潔: 脱血時における血漿中血管作動物質の変動, 日外会誌, 67: 1169, 1966.
- 20) 石川浩一・他: 脱血性ショックと血管作動物質, 末梢循環研究会編, 末梢循環とその病態生理, 東京大学出版会, pp. 202-209, 1967.
- 21) 轟 敬: 日外会誌, 66: 505, 1965, 66: 529, 1965.
- 22) Longbeam J. K. et al.: Visceral Factors in Shock. *J. A. M. A.*, 181: 878, 1962.
- 23) Robb H. J.: The Role of Micro-embolism in Production of Irreversible Shock. *Ann. Surg.*, 158: 685, 1963.
- 24) Spink W. W. et al.: Correlation of Plasma Catecholamine Levels with Hemodynamic Changes in Canine Endotoxin Shock. *J. Clin. Invest.*, 45: 78, 1966.
- 25) Rowley D. A.: Venous Constriction as the Cause of Increased Vascular Permeability Produced by 5-Hydroxytryptamine, Histamine, Bradykinin and 48/80 in the Rat. *Brit. J. exp. Path.*, 45: 56, 1964.
- 26) Haddy F. J. et al.: Intestinal Vascular Responses to Naturally Occurring Vasoactive Substances. *Gastroenterology*, 52: 444, 1967.
- 27) 沼田 稔・他: 未発表成績.
- 28) Stürmer E. et al.: Bradykinin. *Am. Heart J.*, 62: 149, 1961.
- 29) Konzett H. et al.: Biological Activity of Synthetic Polypeptides with Bradykinin-like Properties. *Brit. J. Pharmacol.*, 15: 544, 1960.
- 30) Armstrong G. G., Jr.: Cardiovascular reflex and feedback mechanism in shock. in "Shock and Hypotension" pathogenesis and treatment (Editors. J. C. Mills and J. H. Mayer) 1965, Grune and stration, New York.

(昭和44年11月4日 受付)