フエノチアジン系薬物を用いた人為的自律神経遮断に関する実験的研究

第2編 動 物 実 験

昭和33年10月31日受付

信州大学医学部第一外科教室
(指導：星子教授，岩月助教授)
石 井 金 助

Experimental studies on artificial blockade of autonomic nervous system with phenothiazine derivatives

Part 2: Experimental studies

Kinsuke Ishii
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Directors: Prof. N. Hoshiko and Assist. Prof. K. Iwatsuki)

緒 言

第1編に於て著者は臨床例につきカクテル M_1 投与后平均6時間頃に好酸球数の減少と共に線維素溶解現象の発現を認め，かゝる成績からフエノチアジン系薬物投与によりある程度の生体の反応が惹起されることも否定できないことが推定せられ，又カクテル M_1 を術前に使用する場合に於て，線維素溶解現象及びProthrombin 値よりみて必ずしも手術侵襲を軽減するものではないことを述べた。従つて本編においては更に動物にカクテル M_1 を投与した場合の諸臓器の形態学的変化を追求し，臨床例に於ける如き変化の裏付けられる様な形態学的変化が果して認められるか否かを検索した結果を報告する。

実 験 方 法

Wista 系白ネヅミ（成熟，雌，250g）を用い，エーテルによる軽い麻酔下で 1mg/kg のカクテル M_1（クロルプロマジン，プロメタジン，オピスタン=1:1:2）を筋注し，2，4，6，8，10，12及び24時間后に同様エーテル麻酔下にて Luna 氏液（3.44％重クロム酸カリ，局方ホルマリン，氷醋酸）を灌流して生体固定を施し，副腎，肝，腎及び脾を剔出し直ちに Kolster 氏第1液（5％重クロム酸カリ，2％クロム明礬，局方ホルマリン）に投入し約24時間后 Kolster 氏第2液（5％重クロム酸カリ，2％クロム明礬）に約72時間固定，水洗后，鉄ヘマトキシリンエオジン染色を施した。他は Luna 氏液を灌流することなく，10％ホルマリン固定后，ヘマトキシリンエオジン染色を施した。副腎に就ては再び10％ホルマリン固定后改めて Sudan Ⅲ 染色にてステロイド陽性物質の検索を試み，更に Torsion Balance にて副腎の重量を測定した。対照として無麻酔下で撲殺したもの及びエーテル麻酔のみを施したものを用い，各群を5匹づつとし，実験前12時間及び実験中は絶食した。尚24時間の群に対しては，空腹による影響を考慮して空腹群をも対照とした。

実 験 成 績

Ⅰ） 組織形態学的変化

1） 鉄ヘマトキシリンエオジン染色

副腎

6時間，8時間目頃にステロイド陽性物質と思われるもの丶存在が比較的少くなつている所見が見られた以外には糸粒体には著変が認められない。

肝臓

2時間目では対照群（写真1）と比較して殆ど異常が認められない。即ち中心から外層に至るまで糸粒体は多く形は球状が比較的多いが糸状のものも中心帯には多く認められる。配列は細胞体内に平等であり，中，外層では凝集状，階段状の傾向がうかがわれる。糸粒体の腫大，大小不同，変形等は極一部を除き殆ど見られない。染色性の低下も見られない。細胞は丸みをもち萎縮像は見られない。4時間目（写真2）では全体に暗い感じであり糸粒体は多いが内層では部分的にやゝ減少している。形は球状が多く中，外層には糸状のものもあり配列も全体的には均等である。糸粒体の腫大は全体的に軽度であるが中間帯にやゝ著明。変形，大小不同は見られない。中心静脈周辺は染色性がやゝ悪く，又肝洞部は対照群に比較して狭い。細胞は中間層ではやゝ小さく，空胞形成が外層に軽度に認められる。6時間目（写真3）では明調暗調細胞の混在が見られ，糸粒体は全般的には多いが中，外層にかけて部分的にその数は少い。形は球状，棍棒状のものが多く

見られる。配列は均等に分布するものが多いが中，内部では肝洞部へ集中する傾向がある。腫大は中等度に全体にわたつて見られ，特に外層では著明に腫大した粗大顆粒が所々に見られるし，又糸粒体の少い細胞が認められる（写真4,5）。大小不同，染色性の低下もうかがわれ，細胞は概して角ばつており萎縮性である。8時間目（写真6,7）では糸粒体は全般に減少し，特に外層では染色性の低下が著明にうかがわれる。形は主として棍棒状のものであり，配列は比較的均等である。腫大は全般に著明であり，変形，粗大顆粒もまた注目すべきものがある。細胞は6時間目のものより腫大，空胞形成がやゝ高度である。10時間目（写真8）では明調暗調細胞の混在が認められるがやゝ軽度となつている。糸粒体の数は多く形は球状である。配列は均等であり中，外層にかけて部分的に肝洞部へ集中する傾向が見られる。腫大は外層で中等度見られるが，変形，粗大顆粒は8時間目のものに比較してやゝ軽度である。細胞は比較的丸みがある。12時間目（写真9）では濃淡細胞の混在は殆ど見られず，糸粒体も多くなつており，形も全般的に糸状のものが目立つ様になつている。配列は均等であり，腫大も10時間目のものに比較して漸次軽度となつており，染色性の低下も殆ど認められない。細胞も丸みがあり，萎縮像は見られない。24時間目では空腹時対照群と比較して著変は認められない。

腎臓

対照群（写真10）と比較して6時間，8時間目では糸粒体は腫大し，細胞体内に空胞形成が見られる以外は時間的に著変がない（写真11）

脾臓

対照群に比較して著変が認められず，各個体により多少の差がある様に思われる。

2）Sudan Ⅲ 染色

副腎

対照群（写真12）に比較して4時間目（写真13）では皮質はやゝ巾広く皮質全層にわたりズダン陽性物質の増加があり，特に束状層に著しく球状層，束状層との境界はやゝ不明瞭となつている。6時間目（写真14）では皮質は特に束状層に目立つて巾広くなつているが，ズダン陽性物質は著しく減少している。8時間目（写真15）では皮質は対照群に比較してやゝ厚く，ズダン陽性物質はやゝ少いが略々対照に近い。12時間目では皮質の厚さは対照群に略々等しく，ズダン陽性物質の量も略対照群に近いが，各々個体により多少差が見られる。24時間目では殆ど異常を認めない。

Ⅱ）病理組織学的変化

ヘマトキシリンエオジン染色

副腎

対照群（写真16）に比較して2時間目では著変が認められない，すなわち毬状層，束状層及び網状層共軽度ながら核の腫大が時として認められる程度。4時間目では2時間目の所見と大体類似している。6時間目（写真17）では束状層がやゝ巾広く毬状層が巾狭く認められ，両者の境界が不明瞭，尚各層共充血がやゝ目立つている。8時間から10時間目（写真18）にかけて皮質主として束状層外層の軽度萎縮及びリポイド減少そして細胞の空胞形成（空胞変性ではない）が認められ，充血も軽度ながら見られる。12時間目では著しい変化はない。

肝臓

2時間目では著しい変化はない。4時間目（写真19）では所により空胞形成が見られ，又軽度細胞の萎縮が時として見られる。6時間，8時間目（写真20,21）では細胞体の軽度萎縮のため肝細胞索が軽度狭く細くなつている所見が中心帯に見られ，全般に核はやゝ腫大性であり，空胞形成もまたかなり著明の所がある。10時間，12時間目では特に著しい変化が認められない。

腎臓

2時間目では対照群（写真22）に比して著しい変化は認められない。4時間目（写真23）では極めて軽度ながら糸毬体瞳係の腫大，近位尿細管上皮の腫大が認められる。6時間，8時間目（写真24）では細尿管は上皮の腫大並びに軽度部分的に空胞形成が認められるが，糸毬体は変化が軽度である。10時間，12時間では対照群と比較して大差がない。

脾臓

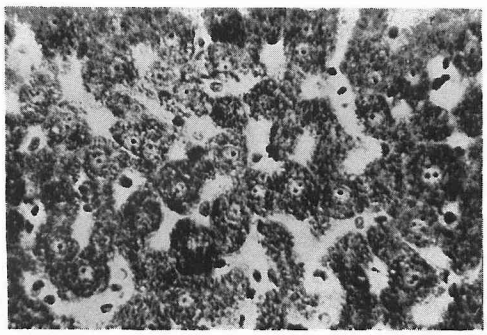
各々個体により多少差はあるが，時間的には対照群に比較して著しい変化を認めない。

尚軽いエーテル麻酔を施した例と無麻酔下で撲殺した対照例との間には，鉄ヘマトキシリンエオジン染色，ヘマトキシリンエオジン染色及び Sudan Ⅲ 染色共殆ど認むべき変化はなかつた。

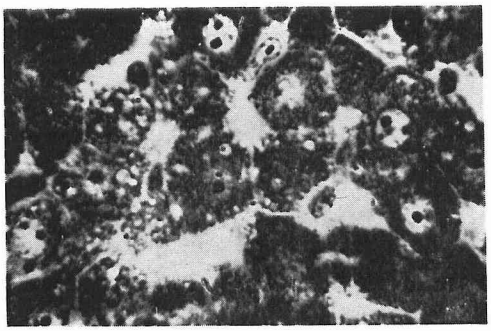
Torsion Balance により副腎重量を測定した結果は対照との間に有意の差は認められなかつた。

考　按

以上の成績を総括すると M_1 カクテル投与により病理学的変化を呈するまでには至らない糸粒体の変化は明らかに認められる。糸粒体が細胞機能に直接密接な関係を持つていることは一般に認められている所である①。その形態学的変化については古くから研究され，谷口②佐藤③古賀④北山⑤尾形⑥等の報告があり，薬物飢餓等種々の Stress によつて糸粒体の肥

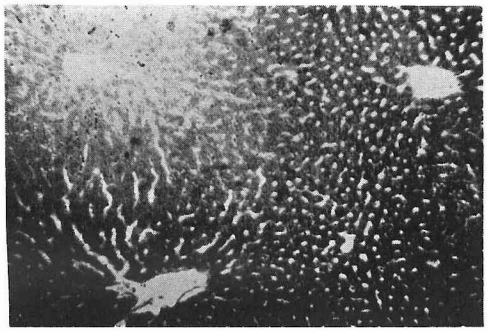


写 真 1



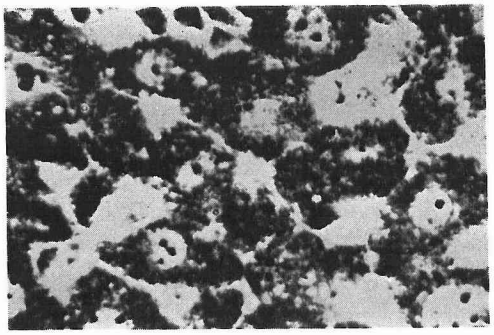
写 真 4

糸粒体は全般的に棍棒状であり，腫大，大小不同などがうかがわれる。



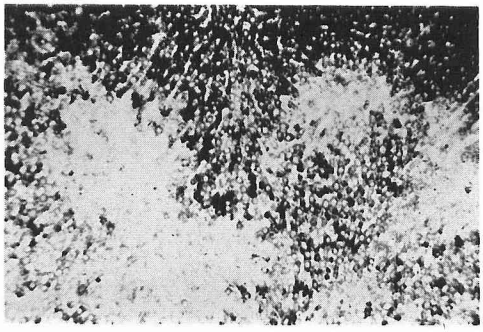
写 真 2

明調暗調細胞の混在が見られ，外層に軽度に空胞形が見られる。



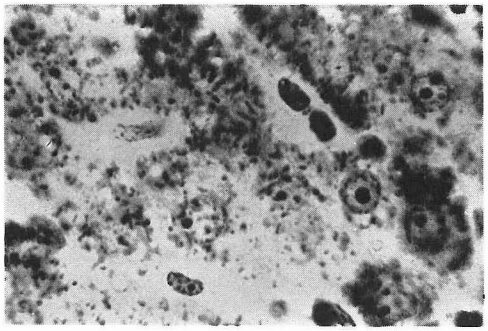
写 真 5

糸粒体は著明に腫大し，染色性も所により低下しており，その数も減少している。



写 真 3

明調暗調細胞の混在が著明に認められる。



写 真 6

糸粒体の腫大，変形と共にその数は著明に減少している。

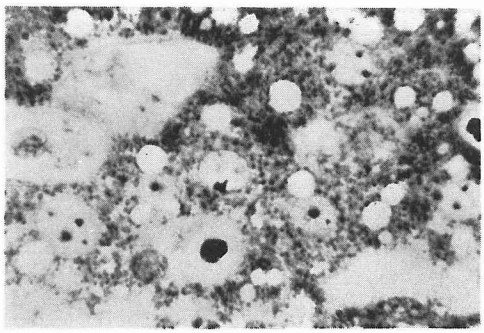


写真　7
細胞は腫大し，空胞形成が見られる。

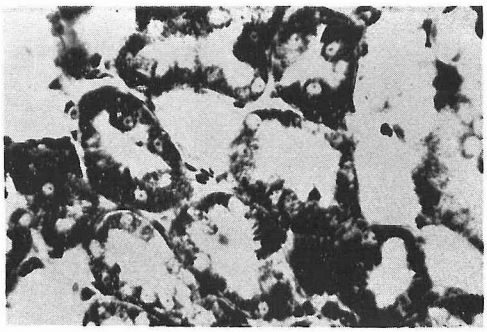


写真 10

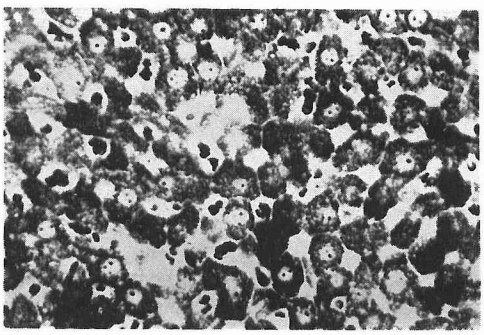


写真　8
糸粒体はその数も多くなり，配列も均等になつてきている。

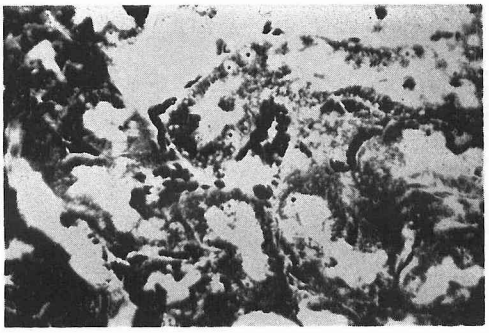


写真 11
細胞体内に空胞形成が認められる。

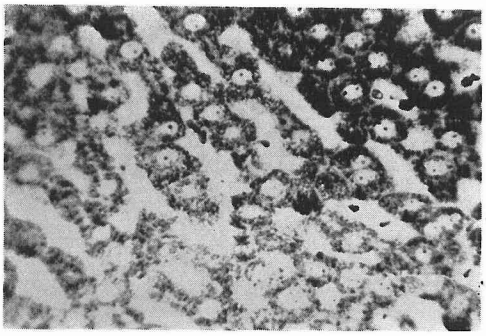


写真　9
一部に濃淡細胞の混在が見られる。

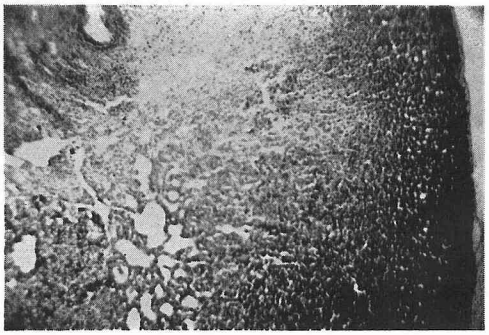
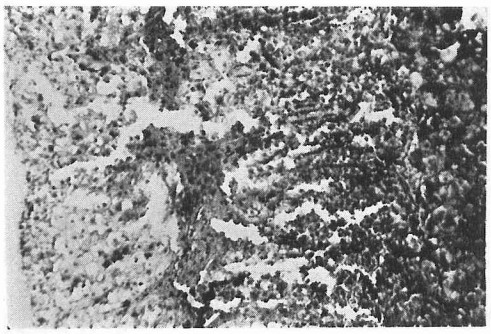
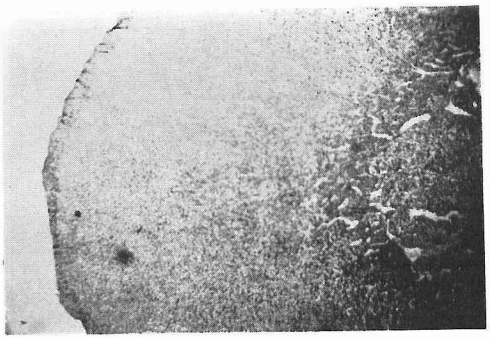


写真 12



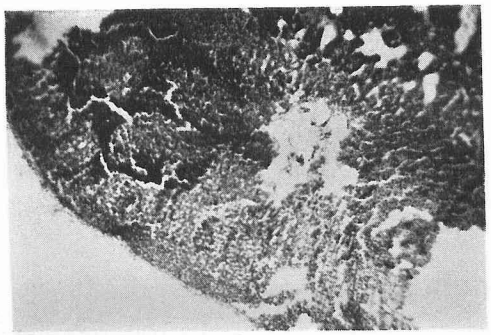
写 真 13

皮質は，やゝ巾広く，全層にわたりズダン陽性物質の増加が見られる。



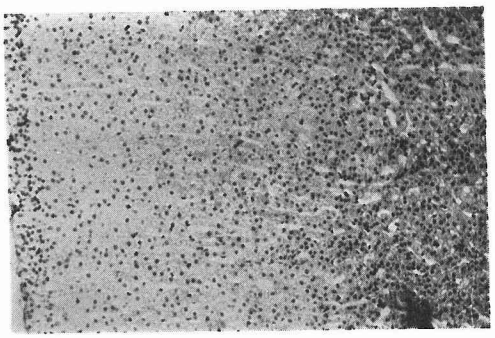
写 真 16

対照群（写真12）と比較して著変が見られない。



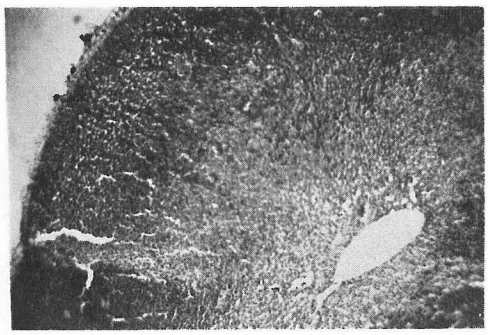
写 真 14

束状層は巾広く，ズダン陽性物質は著しく減少している。



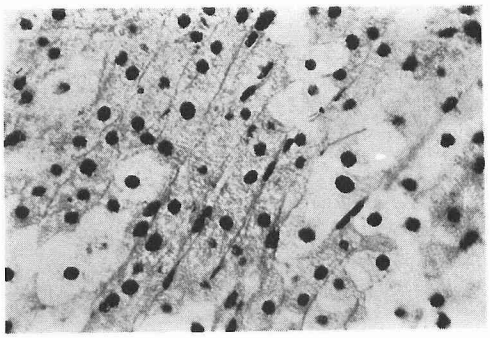
写 真 17

束状層がやゝ巾広く，毬状層が巾狭く認められる。



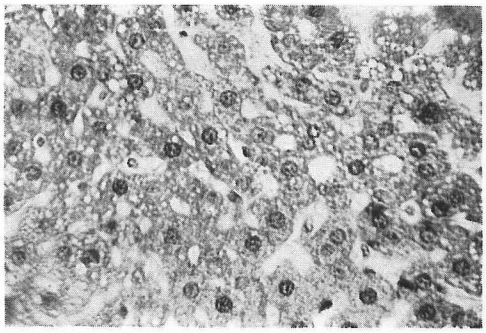
写 真 15

皮質は，対照群（写真12）に比しやゝ厚い。



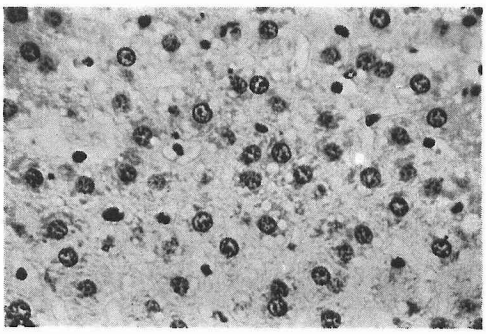
写 真 18

細胞の空胞形成が認められる。



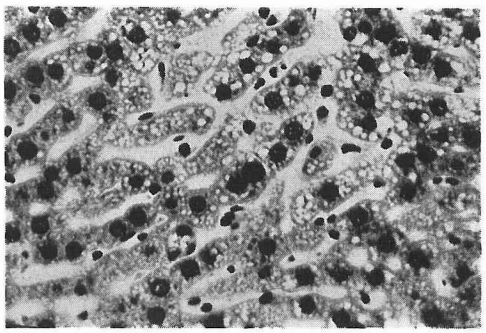
写 真 19

空胞形成及び一部に軽度，細胞の萎縮が見られる。

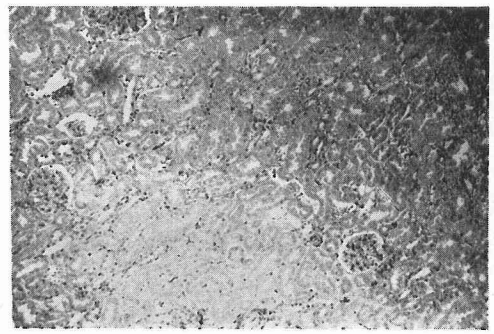


写 真 20

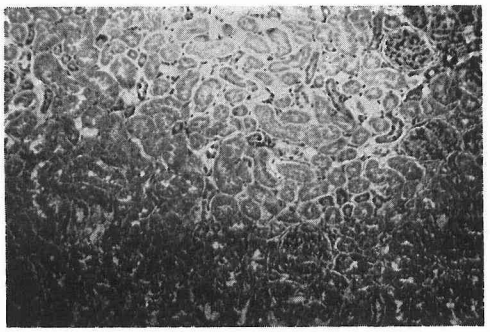
全般的に核は腫大しており，空胞形成は著明。



写 真 21

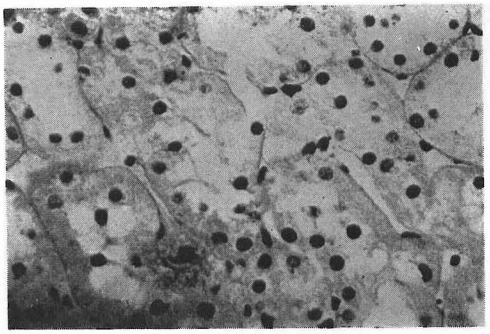


写 真 22



写 真 23

糸毬体蹄係の腫大，近位尿細管上皮の腫大が軽度に認められる。



写 真 24

細尿管の上皮は腫大し，部分的に空胞形成が認められる。