臓器乳剤使用による肝腎徴候群について

第1編　家兎腹腔内に臓器乳剤を注入せる際における肝腎の変化について

金沢大学医学部第二外科教室(主任　熊埜御堂進教授)
村　　義　　夫

(昭和32年1月11日受付)

"Liver and Kidney Syndrome Resulting from Administration of Organ Emulsion".

I. Changes Produced in the Liver and Kidney of the Rabitt by Intraperitoneal Injection of Visceral Emulsions.

Yoshio Mura

Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University.
(Director : Prof. Dr. S. Kumanomido)

目　　次

第1章　緒　言
第2章　家兎腹腔内に家兎腎臓乳剤を注入せる場合
　第1節　実験材料並びに実験方法
　第2節　実験成績
第3章　家兎腹腔内に家兎肝臓乳剤を注入せる場合
　第1節　実験材料並びに実験方法
　第2節　実験成績
第4章　家兎肝臓内に家兎肝臓乳剤を注射せる場合
　第1節　実験材料並びに実験方法
　第2節　実験成績
第5章　総括並びに考案
第6章　結　論

第1章　緒　　言

肝腎徴候群に関しては各方面に亘り幾多文献あり. Furtwaengler, Vincent, Helwig, Ravdin 等は夫々肝臓疾患の際腎臓にも亦同時に実質性変化を伴う点より或いは腎臓の血管に対して抑制的に作用する物質が肝臓において生成され，これが腎臓に作用するならんといい，或いは腎臓の血管に対し痙攣性に作用する物質が生成されるならんというも，何れにしても如何なる物によるかその本態に関しては未だ明瞭ならざるも，何か特に腎臓に親和性を有する毒素が肝臓において生成され，それが腎臓に作用して実質性変化を及ぼすならんという．その作用機転等なお不明瞭の点多きも，肝臓に疾患ある時はこれに附随して腎臓にも亦病変が認められ，逆に腎臓に病変のある時には肝臓もこれに応じて実質性変化を伴う．即ち肝臓と腎臓の両者の間にはその病変に常に何らかの関聯性あることは古くより注目されいる所なり．臨床上においても Helwig, Mc. Knight 等は外傷による肝臓破裂の際肝臓における出血高度の退行性変化が認められると同時に腎臓にも亦強き実質性変化（退行変性）を認めりといい，G. Domagk, u. C. Neuhaus, W. Christ 等は毒素或いは細菌により惹起さるる腎臓炎の際当然腎臓において病変が認められると同時に肝臓にも亦これと随伴して退行変性を認めりという．又 Cavazani, Wyssokowitch 等は動物で葡萄状球菌々血症により腎臓炎を起す時は同時に肝臓にも亦病変を認むという．両者の病変が同一原因によるにしろ，或いは腎臓が先ず犯され次いで肝臓に二次的に病変を惹起するにしろ，何れにしてもこの両者の病変に互いに関聯性を有することを示すも

のなり．Lindemann, G. Kapsenberg, A. Sata, 等古くより細胞毒につき或いは臓器乳剤の非経口的投与による臓器障碍に関してこの両者互いに相関聯せることを証せり．この間の関係をなお明らかにせんとして自分は臓器乳剤の非経口的投与による肝臓及び腎臓の両者の病変を究めんとしてこの研究を始めた．

臓器乳剤に関する研究は Uhlenhut に始まり G. Kapsenberg は動物の水晶体の種特異性並びに臓器特異性を有することを証し，W. Lindemann は毒物により腎臓炎を起せる動物の血清は他の動物の腎臓に対して特にその毒作用強きことを実験的に証し，更に A. Sata は所謂 "Cytotoxin" 説を詳述し，各臓器乳剤を注射せる動物の血清は夫々他の動物の各臓器に対し特異的に作用する毒性を有すという．而してこの際腹腔内に注入されたる臓器乳剤は P. Herzen によれば一部は血管淋巴管系より速かに吸収されてその動物に急性症状を惹起せしめ，残部は細胞溶解現象を起して後吸収され或いは貪喰細胞により徐々に吸収されて夫々各臓器に対して特異的に変化を及ぼし，且つ各種臓器乳剤はこれを非経口的に使用する時その同種性たると異種性たるとを問わず異種蛋白として肝臓及び腎臓を犯すも，肝臓或いは腎臓乳剤を使用せる場合には肝臓或いは腎臓における変化は常に最も大きく且つ著明なりという．A.Sata によれば腎臓毒 (Nephrotoxin) を注射せる場合は始めは腎臓を犯し，一定時を経るに及び始めて肝臓を犯すに至るという．更に肝臓毒 (Hepatotoxin) と腎臓毒 (Nephrotoxin) とを注射比較し両者共に同種或いは異種動物に作用して同様の変化を生ずるも同種動物の方が特に強き変化を及ぼすという．

第2章　家兎腹腔内に家兎腎臓乳剤を注入せる場合

異種蛋白或いは毒素を動物体内に注射せる場合常に排泄器官たる腎臓を阻害するは当然なるも腎臓乳剤を家兎腹腔内に注入せる時は他の臓器乳剤を注入せる時よりも常に全身症状も強く現わる．且つ腎臓に対する障碍も強し．

第1節　実験材料並びに実験方法

成熟家兎を瀉血致死せしめ胸部大動脈より生理的食塩水を注入して出来るだけ臓器中の血液を除去し腎臓を摘出秤量後滅菌乳鉢にてよく摺り潰し更に滅菌生理的食塩水を加えて10%乳剤として使用す．使用する腎臓はその都度これを得て新鮮なるものを用い無菌的に処理す．上記操作にて得たる家兎腎臓乳剤を健康成熟家兎腹部正中線にて注射器にて腹腔内に注入す．

体重1瓩に対し注入臓器量4.0瓦以上注入せる時は殆んど常に24時間以内に死亡す．よつて致死量に近き量体重1瓩に対し3.0瓦を注入す．

第2節　実　験　成　績

1回注入量体重1瓩に対し腎臓3.0瓦の割に腎臓乳剤を注入する時家兎は注入直後数分にして全く元気なく後肢を延ばし腹部を床につけ室隅に伏し呼吸促迫す．翌日に至りても未だ充分元気を恢復せず．且つ全く食欲を欠く．第2日目に更に同様前記操作を加うる時は注入せる家兎の½～⅓のものは下痢を伴いて翌日迄に死亡す．その他のものは頻死の状態にあるか又は全く憔悴す．中には稀に何らの抵抗を示さざるものあり．かつこの間の体重減少著しく 200～500 瓦の減少を見る．2日後瀉血致死せしめ解剖に附するに腹膜は一般に充血し腹膜大網膜腸管は互いに繊維素性に癒着せるもこれら癒着は容易に剝離さる．注入された乳剤は大網膜腸管特に盲腸部，肝臓下部等に白色或いは黄白色の繊維様物質或いは粟粒大の塊となりて一面に附着せるも化膿性炎症は認められず．腎臓は軽度に腫脹せるも被膜は容易に剝離され表面平滑にして割面稍〻溷濁せるも皮髄の境界は分明なり．肝臓も軽度に腫脹溷濁し稍〻暗赤色を帯ぶるものあり．表面平滑にして割面分葉像は明瞭なり．組織学的所見次の如し．

腎臓：　一般に上皮細胞の腫脹著しく，糸毬体は著しく膨満腫脹しボウマン氏嚢との間に全く間隙を認め得ざるもの多く且つ一般に充血し赤血球を充満するもの多し．糸毬体内一般に核多数にして上皮細胞は強く腫脹せるもの多きも核質変性空胞形成認めらるるものは少なし．これに比し曲細尿管部の変化は最も著しく特に皮髄境界部に於ける変化強し．即ち細尿管上皮細胞の著しく膨大して原形を失えるもの，核染色悪く不鮮明なるもの，或いは不整形となりて原形質の一隅に存するもの，更に最早や全く核を失えるもの等高度の退行変性認められ，且つこれらの強く退行変性或いは壊死に陥りたるものが脱落して管腔内に落ち或いはそのために全く管腔を閉ざせるものあり．斯かる強き核質変化等の退行変性は時に直細尿管ヘンレー氏蹄係上皮細胞等にも見らるることあるもこれらは曲線尿管のそれに比し一般に軽度なり．

肝臓：　肝実質細胞における退行変性即ち空胞形成核質変化等軽度に認めらるも所々に散見され得る程度なり．又軽度の充血を見ること多し．腎臓の変化に比し一般に軽度なり．

その他の臓器：　心臓，肺臓，消化管粘膜等における変化は時に充血或いは軽度の小円形細胞の浸潤等認めらるることあるも，肝臓及び腎臓における如く毎常認めらるるに非ず．且つ症状も軽度なり．肝腎において見らるる如き特有なる退行変性は認められず．

第3章　家兎腹腔内に家兎肝臓乳剤を注入せる場合

第1節　実験材料並びに実験方法

成熟健康家兎を瀉血致死せしめ胸部大動脈より生理的食塩水を注入して出来るたけ臓器中の血液を除去し肝臓を取り出し，大なる血管結締織等は除去し秤量後滅菌乳鉢にてよく摺り潰して後生理的食塩水を加えて10%乳剤とす．

第2節　実　験　成　績

体重1瓩に対し4.0cc以上注入せる時は注入動物は殆んど24時間以内に死亡す．よつて1回使用量は致死量に近き量即ち体重1瓩に対し3.0ccの割に注入し，且つ隔日に2回腹腔内に注入す．注入後家兎は呼吸促迫し元気なく翌日に至りてもなお恢復せず．或ものは下痢を伴うことあるも前回腎臓乳剤に比し幾分毒性弱し．

剖検時腹腔内に注入された乳剤は大網膜腸管等に繊維様或いは粟粒大の塊となり附着し腹膜大網膜腸管等互いに繊維素性に癒着せるもこれら癒着は容易に剝離され，且つ化膿性炎症所見は認められず．

組織学的所見

肝臓：　一般に充血強く特に中心静脈は強く怒張す．中には肝小葉間静脈も強く充血せるものあり．且つ処々小出血を認められるもの多し．又中には比較的大なる出血像認められるものあり．肝臓実質細胞は一般に原形質染色を異にし細胞腫脹，空胞形成等強く認められ特に軽度の場合においては小葉周辺部に強し．核質の退行変性即ち染色悪しきもの，金米糖様となり細胞の一隅に存するもの，或いは殆んど核を失えるもの等到る処に散見さる．又周辺部グリソン氏鞘附近には小円形細胞の浸潤軽度に認めらるることあり．

腎臓：　被膜剝離容易にして割面皮髄境界分明にして軽度の腫脹を時により認むることあるも溷濁はなし．組織学的には糸毬体は一般に充血強く中には糸毬体上皮細胞の空胞形成を認むることあるも稀なり．又一般に細胞数多数なり．曲細尿管上皮細胞の脱落せるもの或いは脱落壊死せるもの認めらるることあり，少数において一部上皮細胞の腫脹核染色不鮮明なるものを認むるも腎臓全般に亘らず小範囲なり．肝臓における出血退行変性壊死等の所見に比し一般に軽度なり．

その他の臓器：　心臓，肺臓，消化管粘膜等時に充血，或いは小円形細胞の浸潤認めらるるも一定ならず且つ極めて軽度なり．

第4章　家兎肝臓内に家兎肝臓乳剤を注射せる場合

第1節　実験材料並びに実験方法

成熟健康家兎を瀉血致死せしめ胸部大動脈より生理的食塩水を注入し，出来るだけ臓器中の血液を除去後肝臓を摘出し，大なる血管結締織等を除き，秤量後滅菌乳鉢にてよく摺り潰し更に生理的食塩水を加え10%乳剤として使用す．成熟健康家兎を腹部正中線にて小切開を加え，前記肝臓乳剤を肝右葉に注射器にて1.0cc注射し創は一次縫合す．

第2節　実　験　成　績

注射後家兎は稍〻元気なきも腹腔内に注入せる際の如く憔悴することなし．翌日に至りては殆んど術前と変りなし．創は何れも第1期癒合す．

2週間後瀉血致死せしめ開腹するに腹腔内には癒着腹水或いは炎症性所見等は認められず．肝臓右葉の前記注射せる箇所は陥没せる白色，小瘢痕を形成し，一部腹膜との癒着あるも炎症性所見なし．

組織学的所見

肝臓：肝臓乳剤注射せる箇所においては肝臓実質細胞は全く破壊されて消失し，一般に結締織繊維の増殖著しく中に新生血管及び異常に拡大せる胆管を認む．瘢痕部の周辺部に近き場所では所々孤立性に肝細胞の残れるもの認めらるるも．強き退行変性を現わせるもの多く，核を既に失い原形質のみ薄く染色せるもの或いは核質変性強きもの，或いは全く無核となり単に一塊となり認めらるるもの等あり．その他の部分及び左葉においては一般に充血強く所々に小出血像を認め，

肝細胞の空胞形成核質の変性等強き退行性変化認めらる．

腎臓：糸毬体は一般に核多数にして充血強く現わる．曲細尿管上皮細胞の退行変性更に壊死脱落せるもの少数に認めらる．又所により軽度の小出血を認むることあり．しかし何れも肝臓における変化に比し軽度なり．

第5章　総括並びに考案

臓器乳剤を非経口的に動物に投与する時は当該乳剤の種類に応じて夫々臓器特有に変化を及ぼすということは，Kapsenberg の臓器毒に関する研究以来病理学的に生化学的に興味ある研究発表多数あり．これらを綜合すれば要するに各種臓器特有に充血，出血，退行変性壊死等が認められ，且つ機能障碍を伴うという．即ち上記実験例におけるが如く，肝臓においては肝細胞の腫脹，空胞形成，核質変性等の退行変性，更に強度の場合には壊死像を認め，腎臓においても同様糸毬体上皮細胞，曲細尿管上皮細胞の退行変性壊死，出血等が挙げらる．近年 Thomas and Friedmann は外傷による肝臓破裂の患者の病理解剖例において，肝臓における出血像，白血球浸潤，肝細胞の空胞形成，核質変性，更に壊死像等の強き退行変性を認むると共に，腎臓においても亦上皮細胞の腫脹，糸毬体の白血球浸潤，髄質部における出血，直細尿管上皮細胞の腫脹萎縮更に同管腔内における硝子様円壔等の所見を挙げると共に，臨床上においてもこれに相当せる所見として，尿閉，アセトン量増加，尿蛋白，赤血球，上皮細胞，円壔等の尿所見を認むと報告せり．則ち単に肝臓のみならず同時に腎臓にも著明なる退行変性を認め，両者の関聯性を有することを強調し，肝臓の中に一種の毒素を生じそれが腎臓を阻害するならんという．Furtwaengler, Ferdinand and Helwig も同様肝臓破裂の際に肝臓における高度の退行変性の認められる外に腎臓にも亦同時に著明なる退行変性の随伴せるを認め，選択的に腎臓を犯す所の毒素による作用なりとし，この毒素の排泄により起る所の排泄性腎炎（Ausscheidungs Nephrose）従つて細尿管性腎炎であつて貧血性壊疽によるものとなす（Furtwaengler）．何れもその剖検例においては，肝細胞の退行変性壊死像を認めると同時に，腎臓においても同様強き退行変性を認め，両者互いに関聯性を有する点，宛も肝臓乳剤の腹腔内注入，肝臓内注射の場合における前記所見と一致する点，その作用機転は同一といい得べし．Helwig and Schutz は同様肝臓に何か特別の毒素が出来それが特別に腎臓に親和性を有するものならんといい，Vincent and Schien は斯くの如くに特に腎臓に障碍を及ぼすのは腎臓の血管に対して痙攣性に作用し，或いは血管麻痺を起して貧血性壊疽を起す物質即ち“Cholin”或いはそれに近き性質を有するものならんという．斯く肝臓乳剤の使用により生ずる所の肝臓並びに腎臓における変化は又 Delezenne, Deutch の提唱による肝臓毒（Hepatotoxin）の使用の際と略ゝその所見を一にすといわれ，腎臓乳剤或いは腎臓毒（Nephrotoxin）の非経口的投与により生体内に惹起される変化もこれと平行すといわる．即ち Lindemann は家兎腎臓乳剤の注射により得たる海猿血清は家兎に注射せる時腎臓実質炎を起すことを確かめ，更に“塩化カリウム”中毒を起せし犬の血清により尿量の減少蛋白尿尿毒症等の症状を来たし顕微鏡的には出血性腎炎を起すことを認め，この“塩化カリウム”により腎臓炎を起せる犬の血清には腎臓に対して有毒なる腎臓毒（Nophrotoxin）を有すという．Kapsenberg は動物実験で一側腎臓輸尿管を結紮せる時他側の腎臓に強き退行変性の起れるを認め，これを腎臓の組織細胞の崩壊により他側腎臓に作用する，即ち“Autocytotoxin”によるものといい，木村氏は腎臓乳剤を腔腹内に注入せる際に先ず注入された腎臓乳剤が速かに吸収されてこれにより腎臓が犯され，次いでこの障碍された腎臓により“Nephrotoxin”を生じ即ち“Autonephrotoxin”により二次的に更に腎臓が阻害さるるなりという．而してこの両者の差は前者は充血性，出血性となるに反して後者の“Nephrotoxin”によるものは貧血性なりという．一方 A. Sata はその実験において“Nephrotoxin”も“Hepatotoxin”も共に何れも肝臓並びに腎臓に夫々出血退行変性，壊死の起ることを認め，この両者は何れも只量的に差を認めるに過ぎずその性質においては差を認めずと断ず．乳剤の腹腔内注入に当りても上記実験例の如く腎臓乳剤の方稍ゝその毒性強きが如く，且つ臓器特異性に稍ゝ変化強く表わるるも肝臓並びに腎臓における病変は互いに随伴して表われ両者一連の関係を思わしむ．

第6章　結　　論

1）家兎肝臓乳剤を家兎腹腔内に注入する時，注入量致死量に近き大量にして繰り返し注入せる時肝臓には強き退行変性，壊死，出血像等を認め同時に腎臓にも亦相当強き退行変性認めらる．

2）家兎腎臓乳剤を用いる時は肝臓における上記変化は比較的軽度なるに反し，腎臓における退行変性（上皮細胞の）壊死，出血等極めて高度なるを認む．

3）肝臓内に肝臓乳剤を注射せる時は肝臓においては注射箇所以外に肝臓一般に且つ広範囲に退行変性，壊死を認め，同時に腎臓にも亦相当強き退行変性を認む．宛も前記結論（1）における肝腎における変化と略ゝ同程度なり．即ち肝或いは腎乳剤の非経口的投与により肝腎何れかが強く犯される時は他の一方も亦これに随伴して病変認めらる．