

●原 著

減圧症における脂肪組織の早期変化
—剖検例および実験動物について病理組織学的研究—北野元生* 山田邦雄* 小林康人*
徳藤真一郎** 林 皓*** 林 克二***

減圧症の病理発生において脂肪組織の関与はきわめて重要である。脂肪組織の主成分である中性脂肪の窒素ガスに対する被溶解度は非脂肪組織のそれに比較して5倍以上であると言われている¹⁾¹¹⁾。従って、減圧に際して生ずる生体内の気泡の量は生体に含まれる脂肪組織の多寡に直接関連することも考えられる。肥満が減圧症発生に対して大きなリスクを負っているといわれているが、上記のような見地から良く理解される。Haymakerら³⁾⁴⁾や我々⁸⁾の病理解剖学的検索により、減圧症で死亡した人体例に脂肪塞栓の存在が確認されている。この事実、1)減圧によって脂肪組織に破壊性の傷害が生じやすいこと、2)破壊された脂肪組織から脂肪滴を含む組織破壊産物が血中に流入し、減圧症の発生と進展に複雑な因子が加味されることなどを意味しているものと理解される。

このような意味から減圧症については、脂肪組織の詳細な検索は減圧症の病理解明の上で重要であると考えられる。しかし、Vernon (1907)¹¹⁾の減圧による脂肪組織の早期変化についての病理形態学的研究を除けば、減圧症における脂肪組織の病態変化を直接検索した研究は少ないようである。

本研究において、我々は減圧症で死亡した人体例および実験的に減圧症を作成した動物の脂肪組織学的に検索し、脂肪組織の初早期の形態変化を把握することを目的とし、病理学的研究の今後の

問題点を解明することに努めた。

材料と方法

今回検索に用いた材料は表1に示すように減圧症で死亡した人体例⁸⁾⁹⁾および実験的⁸⁾⁷⁾に減圧症を作成したイエウサギ、Wistar系ラット、およびニホンザルの剖検材料である。ウサギおよびラットは全例減圧終了直後から2時間後の間に死亡した。サルは3頭中2頭は減圧終了直後に死亡したが、残りの1頭は2日後に死亡した。ホルマリンで固定した各剖検例の臓器から、皮下および腹腔内脂肪組織および脊椎管の硬膜外脂肪組織の薄片を切り出し、通常の方法でパラフィンブロックを作成した。また大腿骨および脊椎骨の薄片を切り

表1 本研究に用いた材料

a) ヒト剖検例				
	(年齢)	(性別)	(職業)	(発症から死亡までの期間)
第1例	38歳	男	潜水士	直後
2	28	男	潜水士	8時間
3	36	男	潜水士	5日
4	20	男	潜水士	15日
b) イエウサギ				
体重	3.5~4kg	♂12羽	6ATAに6時間	5分間で大気圧まで減圧
c) Wistar系ラット				
体重	350~450g	♂50匹	6ATAに2時間	5分間で大気圧まで減圧
d) ニホンザル				
体重	15~18kg	♂3頭	6ATAに6時間	5分間で大気圧まで減圧

*埼玉県立がんセンター病理部

**九州労災病院検査部病理

***九州労災病院高圧医療部

出し脱灰後パラフィンブロックを作成した。パラフィンブロック作成後薄切して染色を施して検鏡に供した。

以上のパラフィン標本のほかに、肺や腎、脳などの小片について凍結切片を作成して Oil-red-O で染色し、脂肪塞栓の有無について検索した。

標本作成にあたっては、通常の病理検査室で行われているルーチンの手技と方法に限定して行った。

結 果

1.皮下および腹腔内脂肪組織

a) ウサギ

剖検すると腹腔内や後腹膜腔の脂肪組織は肉眼的に白濁していた(図1)。ルーベなどを用いて観察すると、脂肪組織は無数の微小な気泡を含んでいた。微小気泡は血管内にも存在しているが、血管外の脂肪組織中にも血管と無関係に存在するものがきわめて多かった。これを組織学的に検索すると数個の脂肪細胞の胞体の一部が破壊して互いに融合しているように見える像が散見された。しかしこのような像は一般に脂肪組織の標本作成中の artefact によっても形成され得る像であると考えられた。

皮下脂肪組織については十分な検索は行われなかった。

b) ラット

腹腔内脂肪組織の肉眼的および組織学的所見はウサギのそれとほとんど同様であった。ラットの皮下脂肪組織の検索は行っていない。

c) サル

減圧終了直後ないしきわめて早期に死亡した2例については、ウサギと同様の所見を示した。

減圧終了後2日間生存した例の腹腔内脂肪組織は褐色調に見え弾力が乏しい印象があった。うっ血は高度であった。組織学的には脂肪組織内に軽度ながらびまん性の出血が認められた。脂肪細胞の破壊像も散見された。しかし組織の大きい壊死巣と思われる像はなかった。

サルの皮下脂肪組織の検索は行われなかった。

d) ヒト

第2, 3, 4例の皮下および腹腔内脂肪組織は褐色調を増し混濁しており、弾性の減少がうかがわれた。うっ血は高度であった(図2)。組織学的に軽度のびまん性出血のほか、脂肪細胞の破壊融合像が認められることがあった(図3)。しかし脂肪細胞の破壊融合像は脂肪組織中に発生した気泡や循環障害などによって形成された病的な像であるのか、標本作成中の Artefact の産物なのか判定が困難であった。

第1例の心臓や大血管に割を入れると発泡性の血液が噴出した。腹腔内脂肪組織の小血管内にも無数の気泡の存在が認められた。しかし脂肪組織の詳細な観察は行っていない。

2.脊椎管内硬膜外脂肪組織

a) ウサギ

脊椎骨および脊髄を一括して取り出し、脊椎管を横断する標本を作成して検索した。硬膜外腔に多数の大小の空隙の発生がみられ、減圧によって生じた気泡であると考えられた。空隙のあるもの

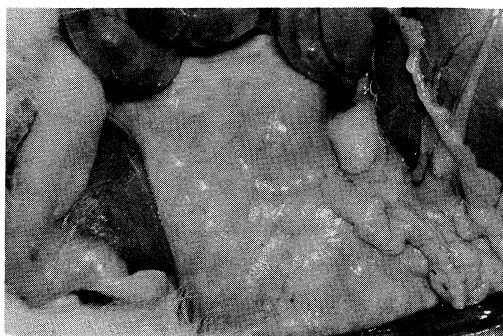


図1 無数の微小な気泡を含んで白濁した腹腔内脂肪組織。腸管壁の高度なうっ血と鼓腸がみられる。(ウサギ-2)



図2 褐色調に混濁した大網。うっ血が高度である。(剖検第2例)

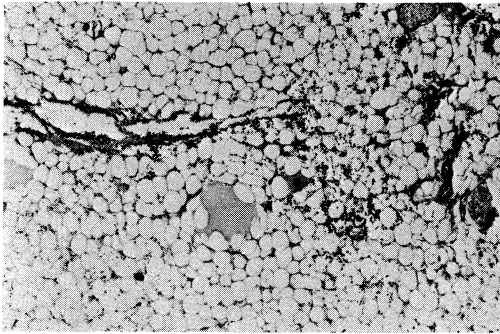


図3 軽度のびまん性出血のみられる皮下脂肪組織。
(剖検第3例, 20倍で撮影, H-E染色)

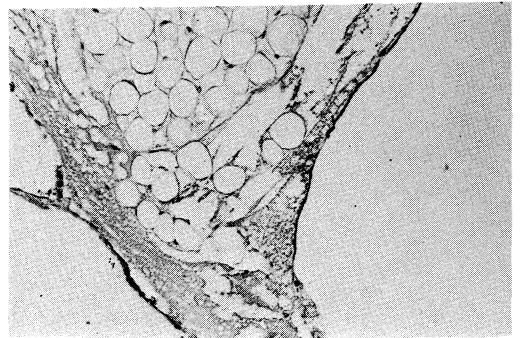


図4 巨大な気泡にはさまれた脊椎管内硬膜外脂肪組織。脂肪細胞は圧排され破壊性である。フィブリン様物質の沈着がある。(ウサギー7, 50倍で撮影, H-E染色)

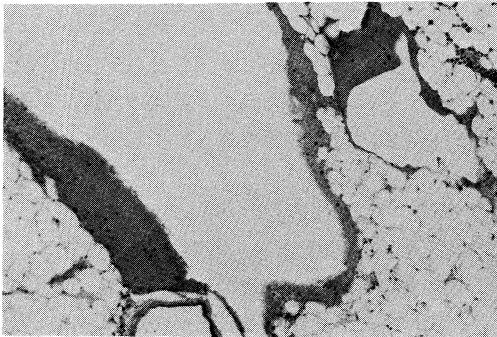


図5 気泡を含んで高度に拡張した大腿骨骨髓内静脈洞。気泡に接して血液凝固がみられる。この例では骨髓の脂肪組織の発達が高度である。(ウサギー6, 50倍で撮影, H-E染色)

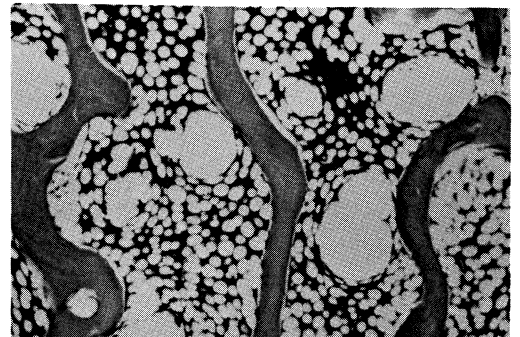


図6 大腿骨骨髓の気泡を思わせる多数の空隙。脂肪細胞が破壊されて互いに融合して形成されたような空隙である。一部は静脈洞内の気泡が洞壁を破って周囲の脂肪をまき込んで作られたものもあるかも知れない。(ウサギー3, 20倍で撮影, H-E染色)

は空隙に接して一部血栓化した血液成分と血管壁(主に静脈である)によって取り囲まれていたが、他のものは脂肪組織と直接接していた(図4)。脂肪組織は空隙により圧排されて、一部破壊融合性の変化を生じていた。脂肪細胞間にはフィブリン様物質の沈着と軽度の出血が観察された。2例では以上の変化に加えて、うっ血性に怒張した静脈のあるものに骨髓組織の細片の浮遊が認められた。

脊髄は一般に浮腫性に腫脹していた。脊髄組織内の血液は乏しいようであった(貧血性であると考えられた)。

b) ラット

硬膜外腔の詳細な検索は行われなかった。

c) サル

硬腔外脂肪組織の検索は行わなかった。

d) ヒト

第1例については硬膜外脂肪組織の十分な観察は行っていない。

第2例は胸髄領域の硬膜外静脈内の血液凝固と脂肪滴の浮遊が認められた。脊髄は全長にわたって浮遊性に腫脹していた(報告済み⁹⁾)。

第3, 4例の脊髄には減圧症に特徴的な壊死病変がみられ、硬膜外静脈に血栓形成が認められることがあった(報告済み⁹⁾)。この2例については硬膜外静脈に脂肪滴の浮遊は認められなかった。

ヒト剖検例については硬膜外血管は比較的詳細に検索されたが、硬膜外脂肪組織の検索は等閑視

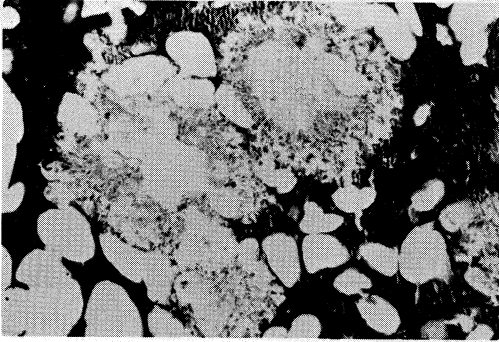


図7 無数の大小の気泡を含んで海綿状になった大腿骨骨幹部骨髓。出血を伴って壊死に陥っている。(剖検第2例, 50倍で撮影, H-E染色)

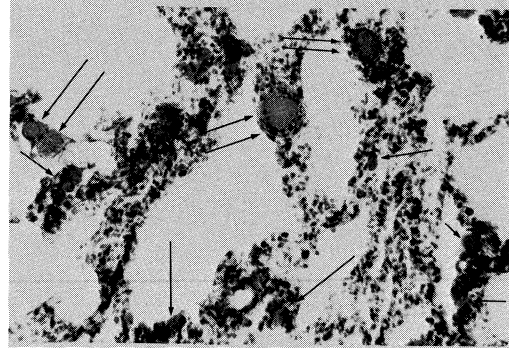


図8 肺脂肪塞栓。矢印は塞栓脂肪を示す。(サルー3, 50倍で撮影, Oil-red-O染色)

されたきらいがある。

3. 骨髓とくに大腿骨骨髓組織

a) ウサギ

実験に用いたウサギの大腿骨骨髓腔は脂肪組織と造血組織が混在するいわゆる混合髓によって占められていた。大腿骨骨髓の多数の静脈洞は気泡と考えられる空隙を有して拡張しており、空隙に接して血栓形成がみられることがあった(図5)⁷⁾。空隙の多くは静脈洞内に存在することが確認されたが、一部は動脈内にも血栓形成を伴った空隙の存在が認められた。また血管周囲の脂肪細胞が破壊して互いに融合して形成されたように見える空隙も少なからず散在していた(図6)。

脊椎骨骨髓腔にも同様の空隙を有する例があった。

骨髓腔のかかる空隙の多寡は骨髓組織に含まれる脂肪組織の多寡に関連があると考えられた。

b) ラット

ラットの大腿骨骨髓組織に含まれる脂肪組織は一般に少く、気泡と考えられる空隙を有する例は少く、またこのような例でも骨髓組織に含まれる空隙の数はきわめて少数であった。

c) サル

大腿骨骨髓は脂肪組織に富む混合髓よりなっていた。減圧直後に死亡した2頭には、ウサギで見られたと同様の空隙の存在が確認された。

減圧終了後2日目に死亡した例では、気泡と考えられる空隙の存在が認められたほか、骨髓細胞の染色性の低下、核濃縮や核崩壊、あるいは核消失などの変化がびまん性に生じており、骨髓組織

の壊死機点が進行していることが考えられた。

d) ヒト

第1例の大腿骨骨髓腔には気泡と考えられる空隙を入れて拡張した静脈洞が多数認められた。脂肪細胞が破壊融合して形成されたと考えられる空隙も少なからずみられた。

第2例の大腿骨に髓腔の変化は激裂であった。骨幹部の骨髓組織は発泡して海綿状の外観を呈し、組織学的には出血壊死に陥っていた(図7)⁸⁾。発泡部位は組織標本上大小の空隙としてみられ、個々の空隙が血管内に存在しているのか、血管外に存在しているのかの判定は全く不可能であった。骨頭部の骨髓組織には壊死性変化はほとんど認められなかったが、気泡と考えられる空隙を入れて拡張した静脈洞が多数みられた。膜状の脂肪滴が空隙に接してあたかも脂肪膜が空隙を包んでいるようにみえることがあり、また少数の空隙周囲に血栓形成が認められた(Kitano and Hayashi 1980)⁹⁾。

第3例の大腿骨頭の骨髓組織には第2例の骨幹部にみられたと同様の発泡を伴った出血壊死巣が形成されていた。組織学的に発泡部位に一致する空隙は血管内にも血管外にも存在しているようであった。この例では骨幹部の骨髓組織の詳細な検索はなされていない。

第4例の大腿骨骨髓の変化は第1例に準じていたが、空隙の数も少く、組織傷害も軽度であった。

4. 脂肪塞栓

a) ウサギおよびラット

ウサギおよびラットの全例について肺組織につ

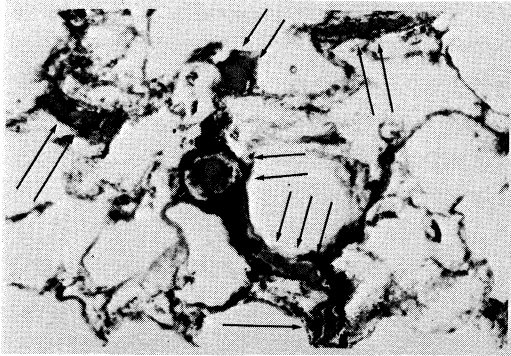


図9 肺脂肪塞栓。矢印は塞栓脂肪を示す。(剖検第2例, 50倍で撮影, Oil-red-O染色)

いて凍結切片を作成し, Oil-red-O染色を施し脂肪塞栓の有無について検索した。ウサギ2例のみに脂肪塞栓が認められたが, その程度はきわめて軽度であった。

b) サル

減圧終了後2日目に死亡したサル1頭のみに脂肪塞栓の存在が認められた。この例では塞栓脂肪の数はきわめて多数であった(図8)。

c) ヒト

第2例の肺に高度の脂肪塞栓が認められた(図9)。少形ながら腎糸球体にも脂肪滴の存在が証明された。

第3例には軽度の肺脂肪塞栓が観察された。

第1例および第4例には脂肪塞栓の存在が確認されなかった。

考 察

以上の所見をまとめると, ウサギなどの実験結果から明らかなように, 減圧終了後きわめて早期に脂肪組織は肉眼的に白濁する。これは微細な多数の気泡が脂肪組織中に発生したためであることが, ルーベなどを用いた観察で確認される。しかしこの脂肪組織をひとたびパラフィンに包埋して組織標本を作成して顕微鏡的に検索すると, 脂肪細胞に破壊や融合などの変化がみられるものの, この変化が気泡発生に伴う変化であるかどうかは判断しにくかった。一般に組織学的検索を行う際, 切り出した組織片を非水性の硬化剤であるパラフィンなどに包埋するが, 組織片を包埋剤に浸漬する過程でエタノール, クロロホルム, キシレンなどの溶媒を中間剤として用いる。その際中性脂肪

などは溶媒中に組織片より溶解し去ってしまう。従って脂肪組織を構成する脂肪細胞中の中性脂肪は組織標本上単なる空隙としか観察されない。組織や細胞中に存在する気泡はあらゆる染剤で不染性の空隙としか観察され得ないので, 脂肪組織中の気泡は中性脂肪の空隙に混じた場合は観察不能となる。一方脂肪組織の組織標本には標本作成中の artefact による産物が生じやすく, いかに丁寧に標本を作成しても脂肪組織には多少の破壊像を生じてしまう。これらの脂肪組織の組織特異性が, 脂肪組織の減圧による早期破壊像の組織学的把握を困難にしているから, 本研究が目的とした脂肪組織の初早期の形態変化の追求は, 一般の病理検査室で用いるルーチンの手技方法では困難であったといわざるを得ない。

減圧症発症後8時間後および5日後に死亡した2例のヒト剖検例の大腿骨骨髓は出血壊死に陥り, 気泡を含んで泡沫状になっていた。気泡部は組織標本上単なる空隙としてしか観察されないが, 空隙は血管内にも血管外にもみられることから, 骨髓の血管周囲組織にも気泡発生が起り, またこれによって当然組織傷害が生じされ得ることが理解される。骨髓組織に生じた気泡が大量である理由として, 骨髓組織に脂肪細胞が多数含まれることがあげられる。しかし骨髓組織にみられる泡沫状壊死が何故他の脂肪組織に起り難いかを考察する必要がある。

骨髓には発達した特殊な血管系(静脈洞)と血液の特異な循環動態がある。静脈洞はきわめて薄い壁を有し, 可塑性に富む内腔を血液が緩慢に流れている。血液の流れる方向は一定しておらず, 圧勾配の変動に伴い, その流れは速度と方向を変えるといわれている。きわめて硬い骨により四囲を取り囲まれた骨髓組織に発生した気泡はいつまでも骨内に止まり, 骨外への排除が遅延するだろうと思われる。これは骨内圧の亢進や気泡塞栓などに伴う循環障害が, 静脈洞に起りやすいのではないかと考えられるからである。骨髓内に溶け込んだガスが排除されずにいつまでも残り, 剖検により骨を切って骨内圧を下げてやることにより, 一気に発泡して来ることにより骨髓組織の泡沫状壊死の像として表われると考えるのが合理的である。

かつて Haymaker ら³⁴⁾は減圧症で死亡した剖

検例の多くに肺脂肪塞栓がみられることを見出したが、彼らは塞栓脂肪の発生源として骨髓組織を指摘していた。彼らは骨髓を検索していなかったため、彼らの指摘は推察に止まっていたが、我々の検索で塞栓脂肪の発生源として骨髓組織がきわめて重要であると考えられた。我々の検索した4剖検例中、骨髓壊死の著明な2例の肺などに脂肪塞栓がみられたこと、1例には壊死巣周辺の血管内に脂肪滴の流入が確認されたことがこれを支持している。ウサギの2例の硬膜外静脈内に骨髓組織の細片の流入が観察された。この骨髓組織の細片は椎骨骨髓の組織傷害の結果生じたものであると考えて差し支えないし、このことはまた塞栓脂肪の発生源としての骨髓組織の重要性を再認識させるものである。

脊椎管の硬膜外腔にはウサギの実験でみられたように大量の気泡発生がみられた。これは硬膜外腔に脂肪組織が発達していることに関係するものと考えられる。ヒト剖検例の第2例でみられたように、硬膜外腔の静脈内に脂肪滴の流入があったが⁹⁾、気泡発生により破壊された脂肪組織から、脂肪滴の遊離と血管内流入が起ったと考えて差し支えないだろう。硬膜外腔の静脈系における強い循環障害が減圧症に特徴的な脊髄傷害の病理発生に深い関わり合いがあると考えられている現在、硬膜外脂肪組織や脊椎骨の骨髓組織を含めてのより詳細な検索が必要であろう。

減圧症に脂肪塞栓が多発して合併することを初めて記載したのは Haymaker ら³¹⁾であるが、今回の我々の検索でもヒト4例中2例、ウサギ12例中2例、サル3例中1例の肺などに脂肪塞栓を認めることができた。

脂肪塞栓は外傷とくに骨折を伴った外傷に合併しやすいことは明らかであり(北野, 1980¹⁰⁾)、脂肪塞栓は脂肪組織の破壊が起ったことを示しているものと理解される。従って脂肪塞栓の存在の有無は脂肪組織の傷害の有無の指標として重要である。

減圧症において脂肪塞栓がみられるということは、減圧症においては脂肪組織の傷害が起っているということを示している。減圧時に脂肪細胞中の脂肪滴内に気泡が発生し、気泡による脂肪細胞の破裂性破壊などの直接的な脂肪組織の傷害や循環障害を介しての間接的な脂肪組織傷害が惹起さ

れ、また脂肪滴などの組織破壊産物が血液中に流入し、血管壁の傷害や血液成分および性状に変動を来たし⁷⁾、2次的3次的の循環障害およびそれに伴う2次的3次的組織傷害の招来を考慮すれば、脂肪組織の減圧症の発生と進展への関りはきわめて大きいといわざるを得ない。

しかしながら既に述べたように、脂肪組織の変化とくに初期早期の病変の把握は通常の病理組織学的手法では必ずしも容易であるとはいえない。従って電顕や酵素組織化学などの手法を応用した詳細な検討が今後の課題である。

結 語

減圧症の発生と進展について脂肪組織の関わりは重大である。ヒト剖検例および実験動物を用いた観察の結果、減圧症の発症初期および早期に脂肪組織に関連してみられる変化は次のように要約できた。

- (1) 減圧症の発症初期や早期では、肉眼的観察により脂肪組織内の気泡発生の有無を知ることができる。しかし、組織学的検索で脂肪組織内の気泡を確認することは容易ではない。
 - (2) 発症の早期より、脂肪組織に出血やフィブリン析出などの変化がみられる。循環障害の関与も重要である。
 - (3) 脂肪組織を大量に含む骨髓組織は発泡して海綿状となり出血性壊死に陥る。壊死は脂肪組織の気泡発生による直接傷害と、組織内圧亢進や循環障害による間接傷害の双方によってもたらされるものと考えられる。
 - (4) 減圧症においては脂肪塞栓を合併しやすい。脂肪塞栓は脂肪組織の破壊性傷害の存在を意味している。
 - (5) 脂肪組織願傷害の初期および早期像把握についての病理組織学的方法論の確立が必要である。
- (本研究に用いた材料の多くは筆者の1人である北野が九州労災病院在職中に行った検索や研究に用いた材料を再度用いたものである。ヒト剖検例については全例、またウサギに作成した実験的減圧症についても他誌などに概要は報告済みである。しかし本研究の論点は別にあり、既に記載済みの事項については、なるべく触れないように心懸けたが、一部やむを得ず重複して述べた。)

〔参考文献〕

- 1) Gersh, I, and Catchpole, H.R.: Decompression sickness: Physical factors and pathologic consequences. in "Decompression sickness", edited by Fulton, Saunders, New York, 1951. pp165-181,
- 2) Hallenbeck, J.M., et al: Mechanisms underlying spinal cord damage in decompression sickness. Neurology 25: 308-316, 1975.
- 3) Haymaker, W. and Davison, C.: Fatalities resulting from exposure to simulated high altitudes in decompression chambers - A clinicopathologic study of five cases. J Neuropathol Exper Neurol 9: 29-59, 1950.
- 4) Haymaker, W. and Johnston, A.D.: Pathology of decompression sickness - A comparison of the lesions in airmen with those in caisson workers and divers. Milit Med 117: 285-306, 1955.
- 5) 林 皓: 減圧症の臨床的ならびに実験的研究. 福岡医誌, 65: 889-908, 1974.
- 6) Kitano, M., et al.: Three autopsy cases of acute decompression sickness - Consideration of pathogenesis about spinal cord damage in decompression sickness. Orthop Traumatol 26: 402-408, 1977.
- 7) Kitano, M., et al.: Experimental studies on decompression sickness - Consideration of hypercoagulability of blood in decompression sickness. Orthop Traumatol 27: 653-658, 1978.
- 8) Kitano, M. and Hayashi, K.: Acute decompression sickness - Report of an autopsy case with widespread fat embolism. Acta Pathol Jpn 31: 269-276, 1981.
- 9) 北野元生ほか: 減圧症における脊髓病変 - 3剖検例を基に脊髓病変の病理発生についての考察. 臨床整形外科 12: 1130-1139, 1977.
- 10) 北野元生: 肺脂肪塞栓症 - 102剖検例についての検討. 医学のあゆみ 113: 831-833, 1980.
- 11) Vernon, H.M.: The solubility of air in fats, and relation to caisson disease. Proc Roy Soc London 79: 366-371, 1907.

日本薬局方

抗ヘパリン剤

硫酸プロタミン注射液「シミズ」

10ml (100mg) 1瓶

日本薬局方

血液凝固阻止剤

ヘパリンナトリウム注射液「シミズ」

5ml × 10A · 10ml × 10V · 50ml × 10V · 100ml × 10V (1ml = 1,000u)

- 健保適用
- 効能・効果・用法・用量, 使用上の注意は添付文書をご覧ください。

製造



清水製薬株式会社
静岡県清水市宮加三235番地

販売



武田薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目27番地