

腹腔内癒着に関する研究

第2編 再癒着防止並びに癒着予防に関する実験的研究

東邦大学医学部第2外科学教室 (指導: 粟津三郎教授)

継 行 男

Studies on Intraperitoneal Adhesions

Part 2 : Experimental Studies on Prevention and Prophylaxis of
Postoperative Adhesions

by

YUKIO TSUGU

From The 2nd Surgical Division, Toho University, Medical School
(Director: Prof. Dr. Saburo Awazu)

Experimentally, preventive and prophylactic trials in postoperative adhesions were undertaken in dogs. 100 dogs with adhesions were then divided into five treatment-groups and a control group selected at random. The first group has received 5 ml/kg of body-weight of 7% PVP solution (P). The second group was given trypsin 10000 units with hyaluronidase 2000 units in 25 ml saline in seven dogs (TH). The third group was administered streptokinase activated plasmin 50 ml/5000 units, in six dogs (SK). The fourth group was instilled humanfibrinolysin 25000 units (50 ml) intraperitoneally or intravenously in 14 dogs (FL), and the last group was treated by 2.5 ml/kg of body-weight of 1% chondroitin sulfate solution (CH).

Macroscopic, microscopic and electromyographical findings in small bowel with adhesions were investigated thereafter. All adhesions were divided into three grade, and, in general, the treated groups had demonstrated the slighter adhesions comparing with non-treated group.

Especially, this tendency had been obvious in FL group and CH group.

The edema formation and inflammatory pictures of intestinal subserosa or muscular layer were depressed by use of fibrinolysin and chondroitin. In electromyographical changes, the decreasing tendency of action-potentials found in control group was not observed in group treated by FL and CH. However, spike-number and discharging-frequency as activities of action-potentials had gradually decreased over 3 hours after treatment. From results mentioned above, it has been thought that effects of such agents against adhesions may be lost in about 3 hours after administration. Accordingly, the repeated instillation of agents having beneficial effectiveness was undertaken. By this method, furthermore, adhesions were widely prevented. As far as the author know, this is a

first experimental report of "intraperitoneal administration of fibrinolysin" in Japan.

目次

緒言

第1章 所謂癒着防止剤の再癒着防止について

- (1) はじめに
- (2) 実験方法
- (3) 実験成績
- (4) 小括

第2章 所謂癒着防止剤による癒着予防について

- (1) はじめに
- (2) 実験方法

緒言

術後の腹腔内癒着に対しては既に古くから多くの研究が続けられ、特に癒着予防乃至再癒着防止については実験的、臨床的追求が行なわれて来た。癒着に対して薬剤を用いる試みは既に抗凝固剤としての Heparin (63) (67) (84) 及び Heparinoid (79) (102) (111) (115) (116) (117) (121) (135) (137) を始め、臓器相互の接触を阻止せんとするもの (41) (81) (113) (119) (124) (137)、線維素溶解酵素剤として Trypsin (13), Varidase (121) (122)、Fibrinolysin (74) (80) (141) (142) 等の他、Steroid Hormon (135) (137) や水酸化アルミニウム (110) (144) 等が用いられ、また術後は早期に腸運動を回復せしめることによつて、腸管相互の膠着を阻止しようとする試み (88) (102) (114) (117) (121) もある。また临床上最も多い再開腹時の処置としても適切な手術的療法 (76) (80) (102) (108) (117) (121) (124) (136) の他に、前述の如き薬剤の併用が行なわれ、その効果が論ぜられている。しかし薬剤の使用に対しては極めて批判的な意見もあり、例えば A. S. Close, 及び W. T. Redfern, ら (80) は Steroid 以外の薬剤の効果については懐疑的であり、中でも Fibrinolysin や Anticoagulants についてはその危険性を指摘し、木村 (136) は手術に際して術後の正常位癒着の方が良く、寧ろ感染の限局化が計れるという利点から、所謂防止剤の使用を戒めている。この様に癒着の処置に対する考え方は多様であり、まだ確立された方法はないが、著者は2, 3 薬剤についての追試を行なうと共に Fibrinolysin の癒着に対する効果を検討する目的で、小腸活動電位及び局所組織像等を示標として観察を行なつたので、本編に於いて記述する。

第1章 所謂癒着防止剤の再癒着防止について

- (3) 実験成績
- (4) 小括

第3章 効果的薬剤の術後反復投与について

- (1) はじめに
- (2) 実験方法
- (3) 実験成績
- (4) 小括

第4章 総括並びに考案

第5章 結語

(1) はじめに

癒着症の臨床は既に完成された癒着、特に愁訴の根源となる癒着を再開腹時にどのように扱うかということに集約される場合が多い。そこで著者は犬で既成癒着に対する処置として、次の方法による実験を試みた。

(2) 実験方法

前編第2章 (1) (2) に於いて述べた方法に依り、実験的癒着犬を作成し腹壁を一次的に閉鎖した。その後約1ヵ月間放置し、15例中全身状態良好なるもの6例を撰んで再開腹し、腹腔内所見を観察した後直ちに回腸終末癒着部に於いて活動電位を導出した。次いで癒着臓器を大略剝離し、直ちに癒着防止剤として著者らの創製した薬剤(実験犬血漿+人血漿→カステラニー吸収試験+Streptokinase 50,000単位)(以下SK-Pと略す)を約50mlの容量として腹腔内に注入閉腹した。閉腹後更に1週間後、2週間後、3週間後に犬々再々開腹し、本剤による癒着防止効果を観察した。

(3) 実験成績

(i) 肉眼的所見(図11)

1週間後では(図11. b) 回腸終末部に再癒着部分が見られるが、1ヵ月後の所見に比較すると癒着度は少々少なく、浮腫もやや軽度である。2週間後の例(図11 a)では癒着剝離部分に再び小腸相互の線維性癒着のみられるものがあり、SK-Pによる処置を行なつたものでも、時間的に再癒着は進行性であることが認められた。この所見は3週間後に再々開腹した例で、更に著明となり、局所は塊状癒着を示し剝離は困難であつた(図11. c)。

(ii) 局所腸管活動電位について(図12, 表6)

1週間後、全身状態その他条件の最も良いもの3例を選ぶと、すべての要素は正常変動範囲内にある。即

図11 Streptokinase の遷延期使用による局所肉眼的所見



a. 2W

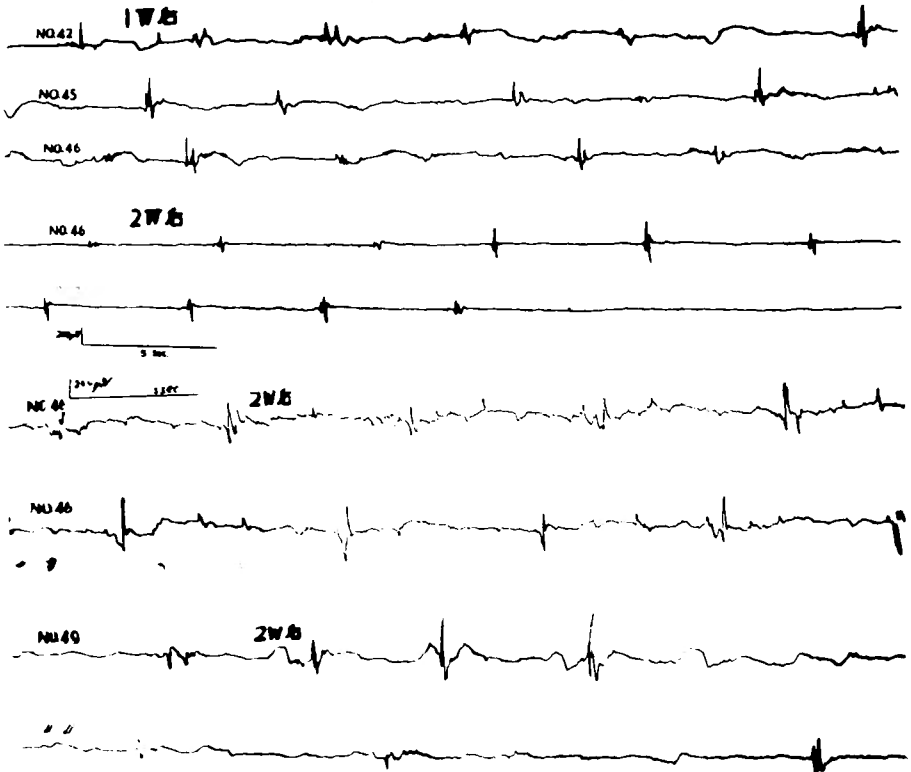


c. 3W



b. 1W

図12 薬剤使用例 (再癒着防止を目的)



ち癒着群 1 ヶ月後の活動電位の状態と略々同様である。一部に振巾の小さい Spike 群が混在するために一見不規則に見える場合もあるが Spike 群発生の周期性は比較的よく維持されている。一方注入後 2 週間を経過した例では、1 週間後に比較すると各要素の変動範囲がやや拡大し、3 週間後は振巾と Spike 数に稍々変動をみるが、何れの要素とも 2 週間後と大差をみない。しかし全体的にみる場合には、1 週間後と同様正常変動範囲を逸脱するものは殆どない。更に 10 週間後すでに再癒着の完成されたものでは、各要素とも正常値を示したが、腸壁浮腫の残存するものでは尚活動電位抑制の状態が継続することが認められた。

表 6 人血漿 + 犬血漿 + Streptokinase 遷延期
使用時の活動電位の要素
1 週間後

各平均 犬No.	振巾 μV	Spike 数	Spike 発生 持続時間 sec	Spike 群発生 間 隔 sec	周期性
42	220	2.4	0.61	4.9	+
45	250	2.5	0.42	5.5	+
46	220	2.5	0.94	5.7	±
平均	230	2.46	0.66	5.36	(+)

2 週間後

各平均 犬No.	振巾 μV	Spike 数	Spike 発生 持続時間 sec	Spike 群発生 間 隔 sec	周期性
46(1)	170	2.0	0.30	5.7	+
46(2)	240	2.0	0.62	6.8	+
49	300	2.3	0.51	5.0	±
平均	236	2.1	0.47	5.8	(+)

3 週間後

各平均 犬No.	振巾 μV	Spike 数	Spike 発生 持続時間 sec	Spike 群発生 間 隔 sec	周期性
45	260	1.1	0.66	7.01	±
46	270	1.4	0.58	6.52	+
50	206	1.5	0.52	5.50	+
平均	245	1.33	0.58	6.01	(+)

10 週間後

各平均 犬No.	振巾 μV	Spike 数	Spike 発生 持続時間 sec	Spike 群発生 間 隔 sec	周期性
55(1)	407	3.5	1.43	5.95	+
55(2)	293	2.4	0.92	7.95	干
平均	350	2.95	1.67	6.95	?

(但 55(2) は浮腫強度な部分)

(4) 小 括

Streptokinase によつて賦活された Plasmin の作用を利用して、類血液凝固機転と考えられる癒着の局所に作用せしめようと試み、実験犬血漿及び人血漿に対してカステラーニー吸収試験を施し、更に Streptokinase 50,000 単位で activate したものを癒着剝離後に使用したが、局所に於ける再癒着防止効果は期待に反して多くを望むことは出来ず、2~3 週間後には再癒着が招来された。局所の活動電位は特に有意変動を示さず、初回癒着時の損傷組織修復期の電位変動と略々同様であつた。このことは一旦線維索性増殖より結合織へと進行した時期に於いては、斯様な薬剤を使用しても効果は望み得ないことを物語ると同時に、薬剤の使用は癒着開始の極めて早期、即ち線維素析出より線維索性膠着に到るまでの組織変化に先立つて行なうべきであることを暗示しているものと解釈された。

第 2 章 所謂癒着防止剤による
癒着予防について

(1) はじめに

前章に於いて述べた如く、一旦完成された癒着に対しては再開腹術後、防止剤を投与してもその効果は期待し難い。これは癒着の病理と共に薬剤の適否、同時に使用に際しての時期的適応の決定が困難であることを示している。そこで本章では前章の成績に基づいて癒着進行の時期以前に各種の薬剤を使用し癒着群と比較検討した。薬剤は Plasma expander, P. V. P. 溶液、線維素溶解酵素剤として Trypsin, Streptokinase 及び Human fibrinolysin, Heparinoid の一種である Chondroitin 硫酸溶液の五種薬剤である。

(2) 実験方法

癒着操作は第 1 編第 1 章(2)の方法に準じ、予防方法としては癒着操作後 10~15 分間放置して、一旦癒着発生の機会を与えた後、前記薬剤を表 7 に示す組成で腹腔内に使用した。Fibrinolysin 使用例ではその一部を経静脈的に与えて効果を観察した。薬剤使用後は 30 分、60 分、3 時間、6 時間後及び 1, 2 週間後に各々局所の肉眼的、組織学的所見及び局所腸壁の活動電位導出を行ない比較検討した。

(3) 実験成績

a. 肉眼的所見 (主として腹腔内所見、癒着部位、癒着度について)

第 1 編第 1 章(3)に於いて述べた観察方法により、各種の薬剤を使用した場合の腹腔内変化についてみると

表7 実験方法

癒着操作：回腸終末部摩擦+2.0% 沃度丁幾塗布
 組織固定：10%フォルマリン溶液, Calnoy 氏液
 組織染色：H. E. 染色, PAS 染色, Fibrin 染色,
 Azan 染色
 活動電位：日本光電製全交流電子管5段増巾器, VC-
 6型オッシロスコープ, 電極：双極細胞外
 電極, 極間1.5mm, 100K Ω 以下, T. C. 0.03
 秒

実験群：

- AD群—癒着群 (薬剤非使用群)
- P 群—7% PVP 溶液使用 (5ml/kg)
- TH 群—Trypsin 10,000 単位 + Hyaluronidase 2000
VuM + 生食水25ml 使用
- SK 群—人血漿25ml + 犬血漿25ml (→カステラ=吸
収試験) + Streptokinase 50,000単位使用
- FL 群—精製 Human fibrinolysin (Merck) 25,000単
位使用
- CH 群—1% Chondroitin 硫酸溶液使用 (2.5ml/kg)

(表8~12) (図13) 非処置群 (以下AD群と略す)

では30~60分後に浮腫に続く癒着機転の開始がみられる
 に対し, 薬剤使用群ではこれらの機転がやや遅延
 した。即ち

1時間後—AD 群では既に30%近くが癒着機転を
 開始しているのに対し, PVP 使用群 (以下P群と略
 す) では腸壁の浮腫を示すものが多く, Trypsin-Hya-
 luronidase 使用群 (以下TH群と略す), Streptokinase
 使用群 (以下SK群と略す) では各々14.2%が癒着機転
 を示したに過ぎない。また Fibrinolysin 使用群 (以下
 FL群と略す) 及び1% Chondroitin 硫酸使用群 (以下
 CH 群と略す) では, 腹腔内には尚滲出液及薬剤の貯
 溜があり, 腸壁の浮腫及び線維素性物質の発現頻度は
 約20~40%で, 両群共に癒着機転は全くみとめられ
 ない。特にFL群ではその傾向が強くなり, CH群よりも遅延
 する傾向がみられた。

3時間後—AD群, P群, TH 群, SK 群共に腹腔
 内貯溜液は可成り吸収され, 夫々浮腫に続いて膠着の
 状態が開始される (33~36%), 特にAD群では癒着
 の状態が更に進行するが, CH群では尚滲出液貯溜が
 あり, FL群では膠着機転の開始は15.4%で, 各群の
 うち最も遅延していた。

6時間後—癒着状態は更に顕著となるが, FL 群
 に於いて最も軽度であつた。癒着開始の時期を総括的

表8 腹腔内肉眼的所見

操作後 時間	実験群	滲出 現象	腸壁 浮腫	線維素性 膠着物質	癒着機 転開始	癒着機 転進展
30分	AD群	57.1%	28.6%	14.5%	%	%
	P //	66.6	33.3			
	TH //	66.6	33.3			
	SK //	60.0	20.0	20.0		
	FL //	83.3	16.7			
	CH //	58.3	25.0	16.6		
1時間	AD群	14.5	28.6	28.6	28.6	
	P //	33.3	66.6			
	TH //	14.2	42.8	28.4	14.2	
	SK //	14.2	42.8	28.4	14.2	
	FL //	46.1	23.1	30.8		
	CH //	25.0	41.7	33.7		
3時間	AD群		28.5	23.8	28.5	19.0
	P //		33.3	33.3	33.3	
	TH //		33.3	33.3	33.3	
	SK //		36.3	27.2	36.3	
	FL //	23.1	38.4	23.1	15.4	
	CH //	8.3	33.3	25.0	33.3	
6時間	AD群		28.5	21.4	21.4	28.5
	P //		33.3	33.3	33.3	—
	TH //		33.3	25.0	25.0	16.6
	SK //		25.0	25.0	25.0	25.0
	FL //	12.5	37.5	12.5	25.0	12.5
	CH //		33.3	16.8	28.5	21.4

に比較すると (表9) FL群及びCH群に於ける遅延が
 目立ち, 6時間以降の比較ではAD群の100%に対し,
 TH群72.5%, SK群75.5%で差はなく, 次いでP群
 66.6%, CH群61.8%でやや遅延するが, FL群では40.4
 %で各群のうち最も癒着開始の遅延することが認めら
 れた。図13はこれらFL群の代表的なものを示し, 1
 時間後まで腸運動も比較的活性にみられた。しかしFL
 群に於いても癒着抑制効果は3時間を限度に徐々に
 効果は減衰してゆく。

癒着関与部位についてみると (表10) AD群では結
 腸, 小腸, 大網, 腹膜何れもの臓器が関与し, 特に癒
 着侵襲を加えた回盲部100%及び大網との癒着42.1%
 が目立つ。これに対し薬剤使用群では大同小異である
 が, 一般に回腸終末と盲腸 (A) 或は回腸相互 (B) の頻
 度が高く, ついでこれに大網の関与する場合が多いが
 何れもAD群に比較すると頻度は低い。特にFL群では
 癒着を示すものの中でも回腸相互が大部分 (71.4%)

表9 肉眼的癒着開始の時期と頻度

実験群	癒着群	7% PVP群	Trypsin-Hyaluronidase群	人・犬 Plasma Streptokinase群	人-Fibrinolysin群	1% Chondroitin群
操作後						
30分	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1時間	28.6	0	11.2	14.2	0	0
3時間	28.5	33.3	33.3	36.3	15.4	33.3
6時間	21.4	33.3	25.0	25.0	25.0	28.5
6時間以降の総計	100.	66.6	72.5	75.5	40.4	61.8

表10 癒着の部位別比較 (単位%)

実験群	癒着部位	A	B	C	D	E	F	G
癒着群		100	100	100	36.8	42.1	26.3	47.3
7% PVP群		66.9	100	33.3	0	100	0	33.3
Trypsin-Hyaluronidase群		83.3	83.3	66.6	0	16.6	0	16.6
人・犬血漿 Streptokinase群		75.0	87.5	62.5	12.5	0	0	25.0
人-Fibrinolysin群		28.6	71.4	14.3	0	11.3	0	14.3
1% Chondroitin群		33.3	41.6	58.4	25.0	16.6	0	16.6
防止剤使用群 平均		57.3	76.8	37.0	18.7	36.9	0	21.2

A—盲腸と回腸終末, B—回腸と回腸, C—AとB, D—Aと大網, E—Bと大網
F—A, Bと大網, G—一回, 空腸以外.

であり, 他臓器との関連は低率であつた。しかし薬剤使用例でも時間の経過と共に表に示す如く何らかの形で約72%~75%に癒着はまぬがれないことが判明した。

次に癒着度について第一編第一章Bの分類に従うと(表11, 12) AD群では全例共中等度以上の癒着を示し, 高度なものは約40%であるが, P群, TH群, SK群では高度癒着例はなく, 夫々66.6%, 57.1%, 62.5%に同程度の癒着をみた。これに対してCH群では軽度

癒着のものが多く(58.3%), FL群では前4群に比して更に低く, 極めて軽度乃至皆無のものが28.4%を占めた。癒着度指数に依ると最大 Index を5.0とした場合(表12)のAD群3.57に対しSK群, P群, TH群では有意差はなく, CH群は2.16でやや小さく, FL群は1.86で全群のうち最小値を示した。これらの所見から本実験に供した薬剤のうち Human fibrinolysin について Chondroitin 硫酸使用群に肉眼的癒着傾向の少ないことが判明した。

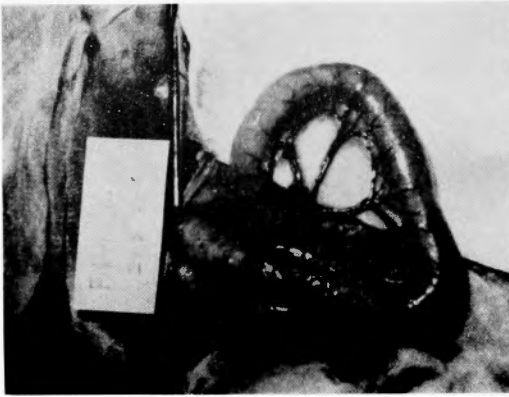
表11 各群に於ける癒着度 (操作後3~6時間後) %

実験群	癒着度 INDEX					
	卅	卅	+	±	干	—
癒着群	21.1	15.7	63.2			
7% PVP群			66.6	33.3		
Trypsin-Hyaluronidase群			57.1	42.9		
人・犬 Plasma Streptokinase群			62.5	37.5		
人-Fibrinolysin群			28.6	42.9	11.2	11.2
1% Chondroitin群			41.6	33.3	25.0	

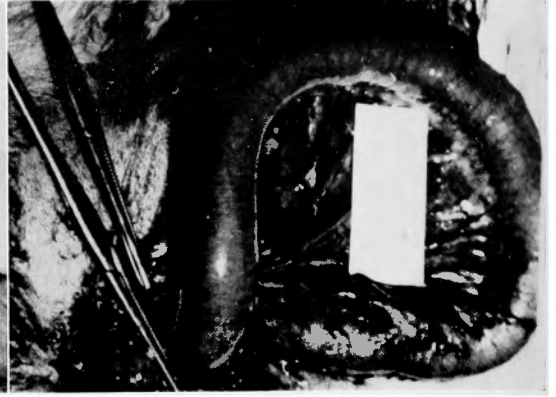
表12 癒着度指数 (最大指数を5.0とする)

実験群	平均指数
癒着群	3.57
人・犬 Plasma Streptokinase群	2.68
7% PVP群	2.67
Trypsin-Hyaluronidase群	2.57
1% Chondroitin群	2.16
人-Fibrinolysin群	1.86

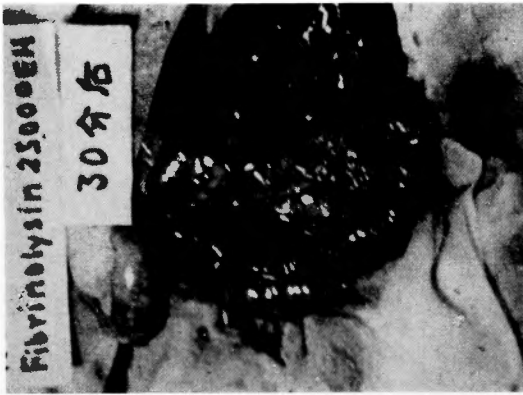
图13 Fibrinolysin 使用群肉眼的所見



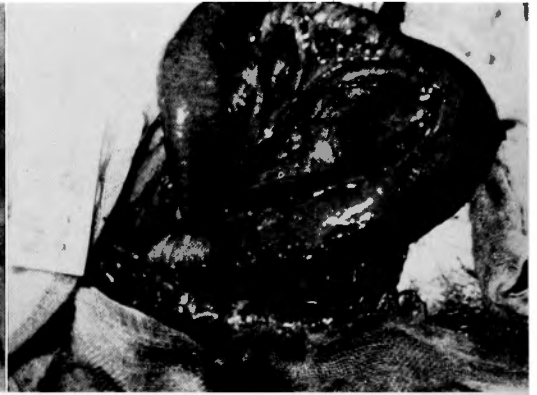
操作前



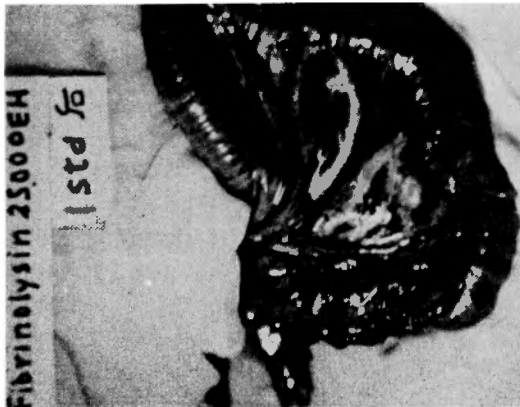
3 時間後



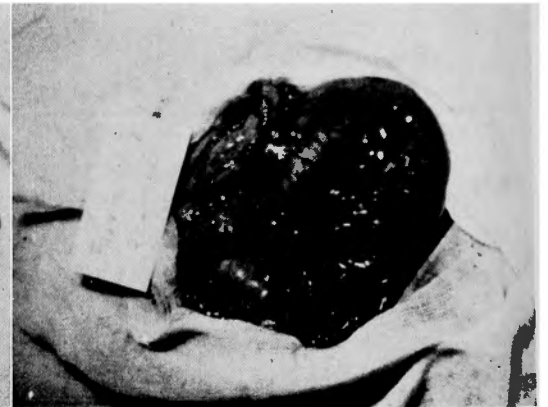
30 分 後



再注入例



1 時間後



再注入例

b. 局所組織学的所見

(1) Trypsin+Hyaluronidase 注入群 (TH群)

(図14)

1時間後既に PAS 陽性顆粒の出現が漿膜面及び漿膜下層に中等度にみられる¹⁾。Azan染色では漿膜及び漿膜下層に於ける線維素の凝塊が明らかに認められる²⁾。

6時間後にはPAS陽性顆粒の他に円形細胞浸潤像が認められ、漿膜面に於ける線維素性癒着への準備状態が伺われる。細胞浸潤はAD群に比較すると軽度である。

(2) Streptokinase 注入群 (SK群)

標本は粘膜下層を示したものであるが、PAS陽性顆粒の発現は特に高度ではなくAD群との間には軽度の差が認められた。

(3) Human Fibrinolysin 注入群 (FL群)

6時間後：(図15)

H. E. 染色標本(1, 2)：経静脈的投与例では漿膜下

層の細胞浸潤がみられ、一部筋層にも及ぶが腹腔内投与例では漿膜下層に於ける細胞浸潤は一般に前者より少なく、筋層への波及もない。

Fibrin 染色標本(3, 4)：経静脈的投与例では漿膜面に明らかな Fibrin の析出があり、漿膜下層の浮腫がみられるが腹腔内投与例ではその頻度は低く、組織学的には腹腔内投与の方が優れている。

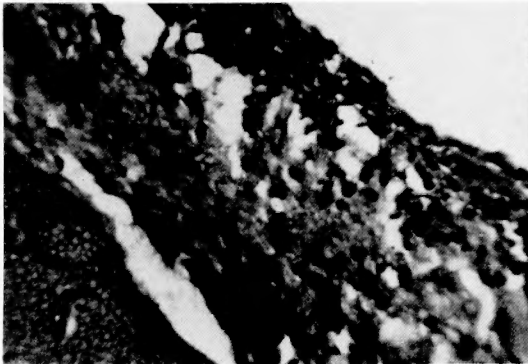
PAS染色(5, 6, 8)：経静脈的投与例では漿膜に於ける円形細胞浸潤、軽度の浮腫の他、PAS陽性顆粒の発現があるが、腹腔内投与例では漿膜面に於けるPAS陽性顆粒の発現は殆ど無い。

Azan 染色標本(7)：Fibrin 染色標本と同様漿膜及び漿膜下層に於ける Fibrin 凝塊の染色が認められた。

2週間後：(図16)

何れも腹腔内投与例についてのみ検討したが Fibrin 染色標本では(1, 2)漿膜、漿膜下層及び筋層に到る間の Fibrin 形成があり、更に漿膜筋層に於ける線維性組織の増殖が認められた。即ち Fibrinolysin 使用例

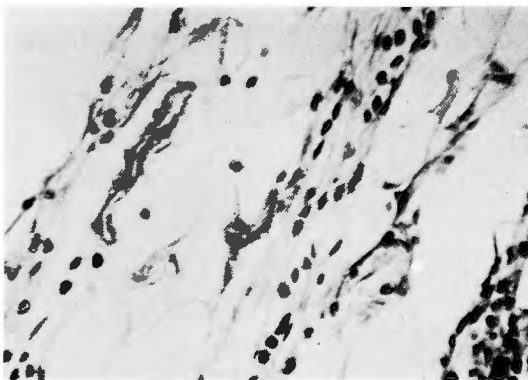
図14 Trypsin-Hyaluronidase 使用群, Streptokinase 使用群



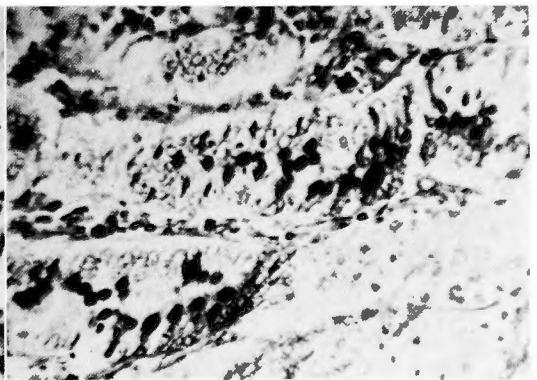
TH群 1時間後 (PAS)



TH群 1時間後 (AZAN)



TH群 6時間後 (PAS)

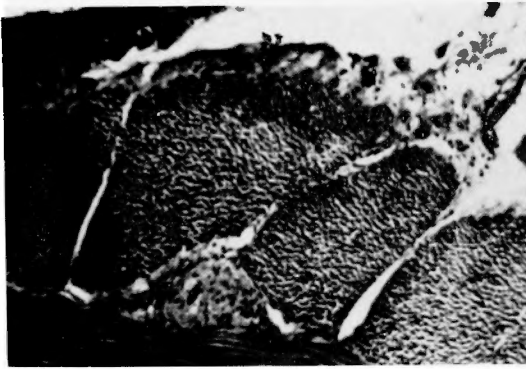


SK群 (PAS)

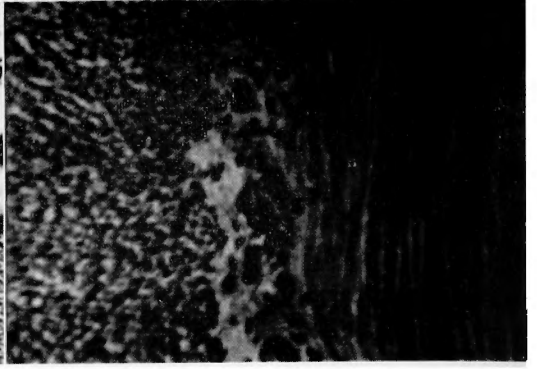
図15 Fibrinolysin 使用群 (投与方法による比較)

腹腔内投与後 6 時間

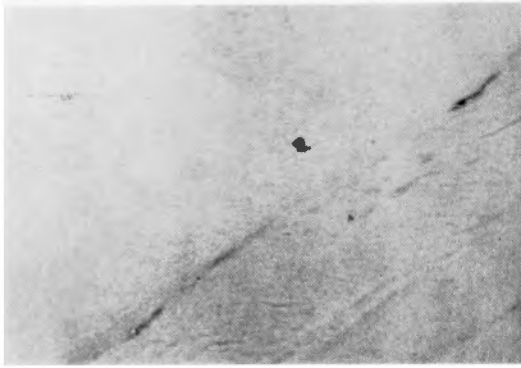
経静脈的点滴投与後 6 時間



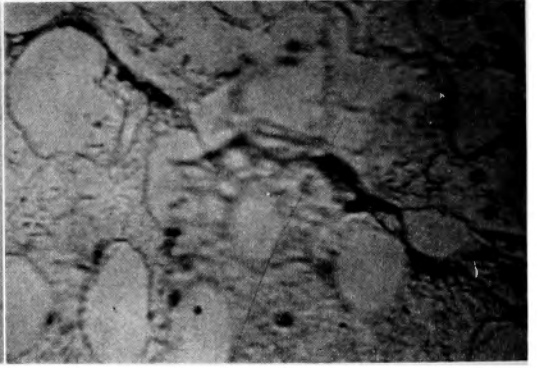
(1) HE



(2) HE



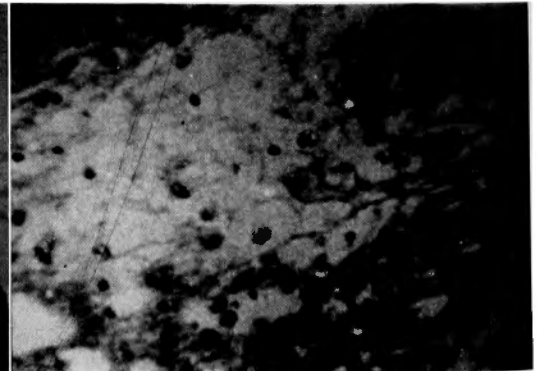
(3) Fibrin



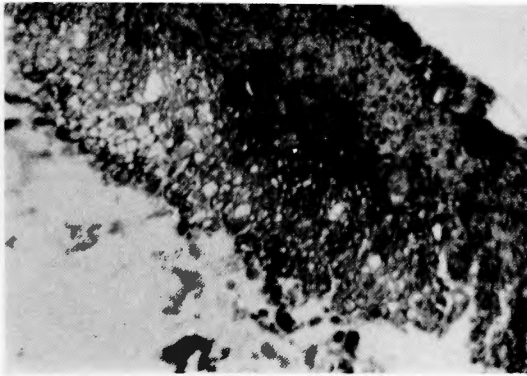
(4) Fibrin



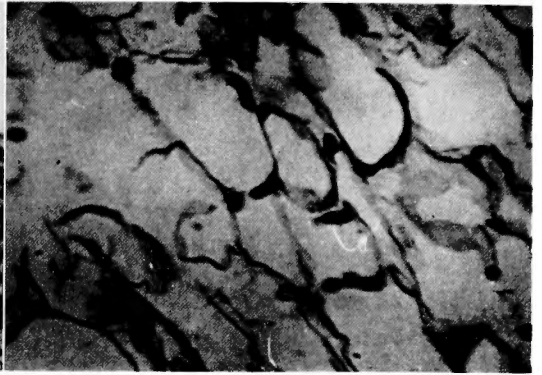
(5) PAS



(6) PAS

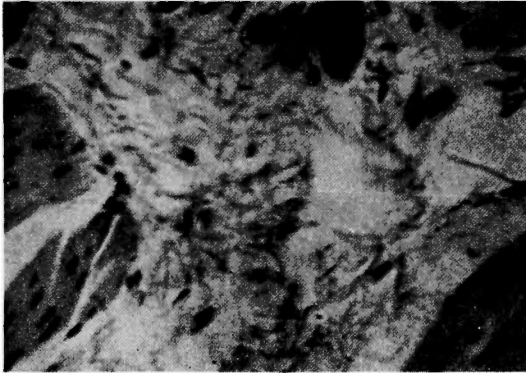


7) AZAN

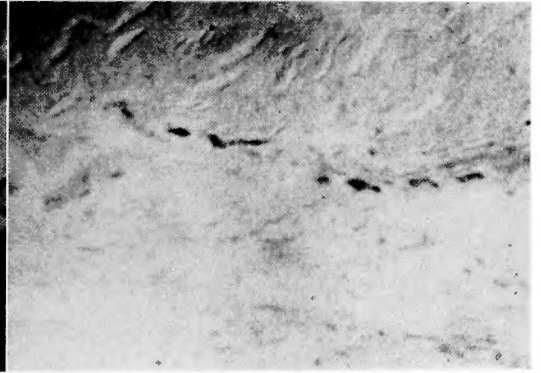


8) PAS

図16 Fibrinolysin 使用群 (2週間後)



(1) Fibrin



(2) Fibrin



(3) PAS



(4) AZAN

に於いても2週間を経過すると明らかな線維性癒着は或程度免れないことを示し、同時にPAS染色標本(3)に於いても漿膜下層に於けるPAS陽性顆粒の発現度が6時間の所見よりも明らかに増強する事を示している。しかし細胞浸潤像は必ずしも平行的ではない。以上の所見からFL群では経静脈的投与より、腹腔内投与の方が優れ、他群に比較して最も効果的であることは肉眼的所見と略々一致した。

c. 局所腸管活動電位の変動(表13~17)(図17~28)

薬剤使用例についての経時的变化をみると次の如くである。

30分後(図19, 28)

Spike振巾(図24, 表13)はFL点滴静注群(以下FL静注群と略す)を除いて300 μ V前後で対照に近似し、CH群ではやや高値を示しているが特異的所見はない。Spike数(図25, 表14)はSK群及びCH群に増加の傾向があり、CH群では平均4.25を示したがTH群及びFL群は特に有意の変動を示していない。Spike発生持続時間(図26, 表15)はAD群に於ける減少が最も大きく、約56%の低下を示したのに対し、FL群でも約13%の短縮がみられたが、TH群、SK群、CH群では何れも0.9~1.2秒で正常変動範囲内に止まった。Spike群発生間隔(図27, 表16)はCH群(平均5.6秒)を除き各群とも軽度延長したが(7.3~8.55秒)AD群との間には特に有意の差は認められない。このことから薬剤使用30分後に於いては、CH群(図21)にやや活性傾向をみるのみで他群では特異的変動のないことが認められた。

1時間後(図20)

1時間後には各要素の変動がやや大きくなる。即ち振巾(表13, 図24)は各群共に30分後より大きく減少し、CH群を除いて各群平均202~322 μ Vの変動を示し全体的には操作前より減少しているがCH群では平均325 μ Vで抑制は少なく対照値に近い。AD群、CH群を除く他群の間には有意差を認め難い。Spike数(表14, 図25)はFL群を除いた群で30分後より減少の傾向にあるが対照に比較するとその差は少ない。しかし変動の中は増大しTH群で1.8~2.9, SK群1.9~3.8, CH群平均2.1, AD群平均2.66である。これに対しFL群では静注例、腹腔内投与例ともに他群に比し増加が著しく2.25~5.97(平均4.01)の変動を示し、特に腹腔内投与例に於いて顕著であった。この所見はCH群の30分後と対照的であった。Spike発生持続時間(表15, 図26)

は薬剤使用例では殆ど変化なく平均0.78~1.14秒で対照と殆ど同一であるが、AD群では減少が著明で平均0.6秒であり、Spike数減少と共に活動電位の全体的抑制傾向が伺われた。Spike群発生間隔(表16, 図27)でも更に同様な所見があり、AD群では平均10.26秒に延長しているが他群相互の間の有意差はなく、夫々5.89~8.31秒、平均6.23~7.55秒の変動であり、操作前と略々同値乃至は極めて軽度延長を示したに過ぎない。一般に1時間後の所見としてはFL群に活性傾向がみられた。

3時間後(図17, 21)

各群とも1時間後の所見よりも抑制傾向が増強する。AD群はすべての要素で減弱を示す。振巾(表13, 図24)はAD群平均133.3 μ Vで最も小さく、ついでSK群、FL静注群が小さい。他群は212.0~236.9 μ Vで変動は少なく、操作前に比して約10~15%の減少を示した。Spike数(表14, 図25)は全体的にみて1時間値より減少しFL群が夫々平均2.90, 2.93で最も多くAD群は平均1.67で最も少ない。Spike発生持続時間(表15, 図26)は1時間後と同様AD群が最も短かく、Spike群発生間隔(表16, 図27)では更にAD群と他群との差が明瞭となり、AD群平均11.08秒に対し、他群は平均6.54秒(FL群)~7.48秒(P群)で、FL腹腔内投与例が最も短い時間を示した。即ち活動電位の上では3時間後より抑制現象が著明となり、特にSpike数及びSpike群発生間隔に於いてその傾向が強い。FL群については前節の肉眼的所見にも平行的であると考えられた。

6時間後(図18, 22)

振巾(表13, 図24)は何れも平均139.9 μ V(SK)~233.3 μ V(FL)でFL群を除き各群とも小さい。AD群では3時間後よりやや増大しているが、AD群ではこの時期既に癒着の進展がみられるので、腸管の膠着に起因する上部腸管の一時的活性の影響などが現われるためかも知れない。しかし各群に於ける変動の中は比較的少ない。

Spike数(表14, 図25)は経時的变化のうちで最も著明な減少を示し、FL群に於いても他群と同様の減少(1.18~2.31)を来たした。AD群平均1.54に対し、他群平均は1.88である(表17)。

Spike発生持続時間(表15, 図26)でも同様な所見がみられ、Spike群発生間隔(表16, 図27)はこれまでAD群との間にみられた差が縮小し、薬剤使用群でも延長の傾向が現われ、AD群平均11.50秒、薬剤使用

図17 7% PVP 注入後3時間

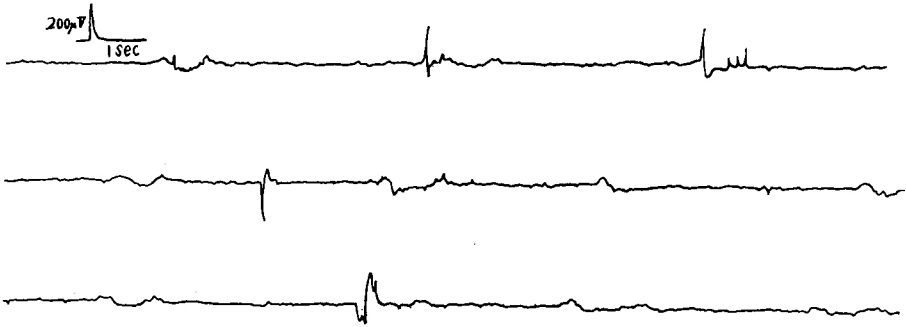


図18 7% PVP 注入後6時間

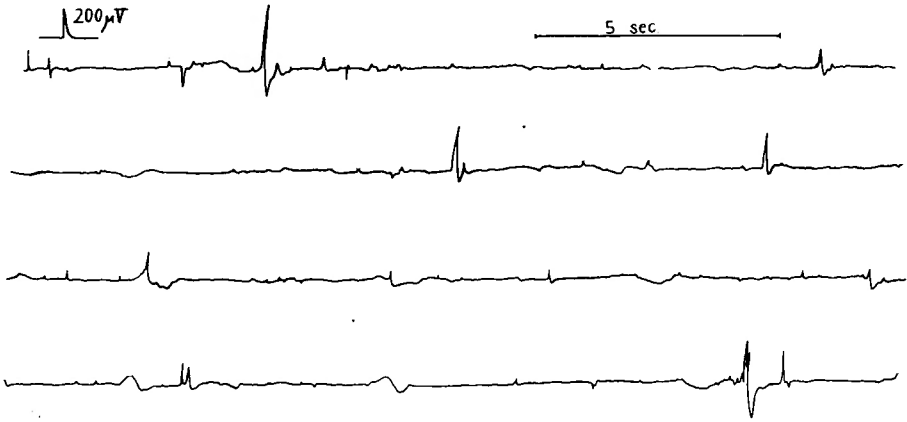


図19

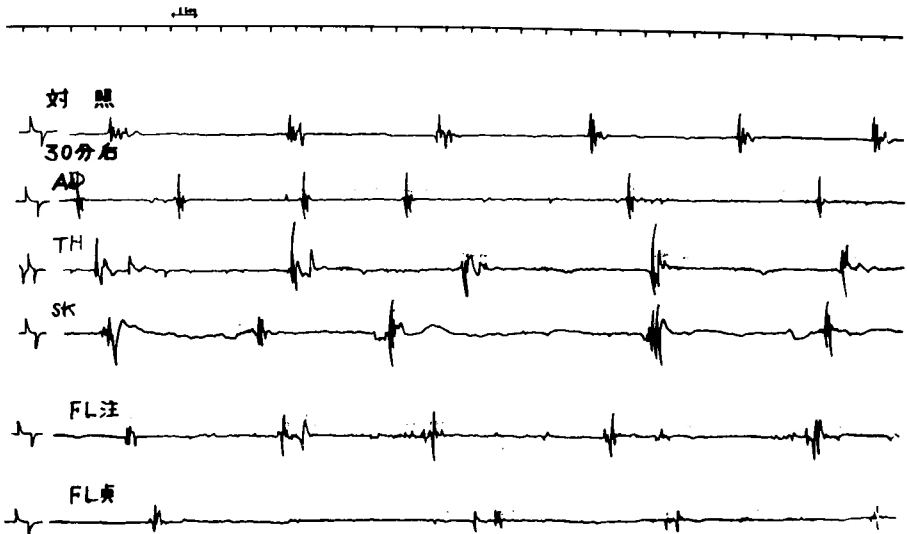


図 20

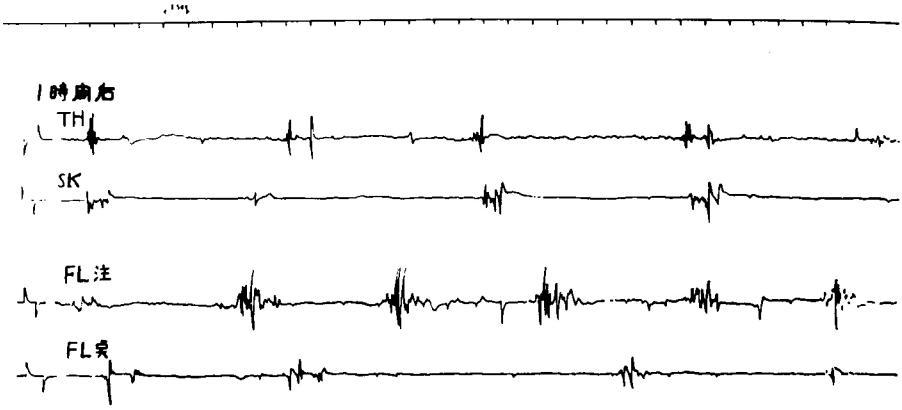


図 21

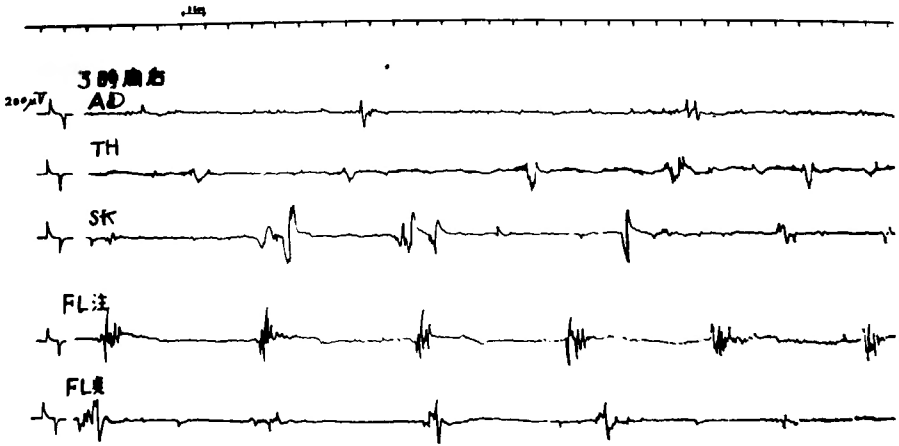


図 22

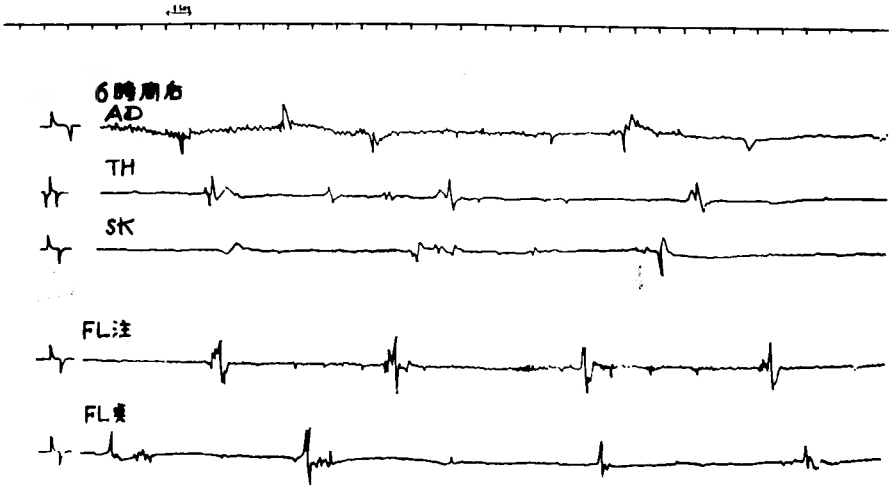


図 28

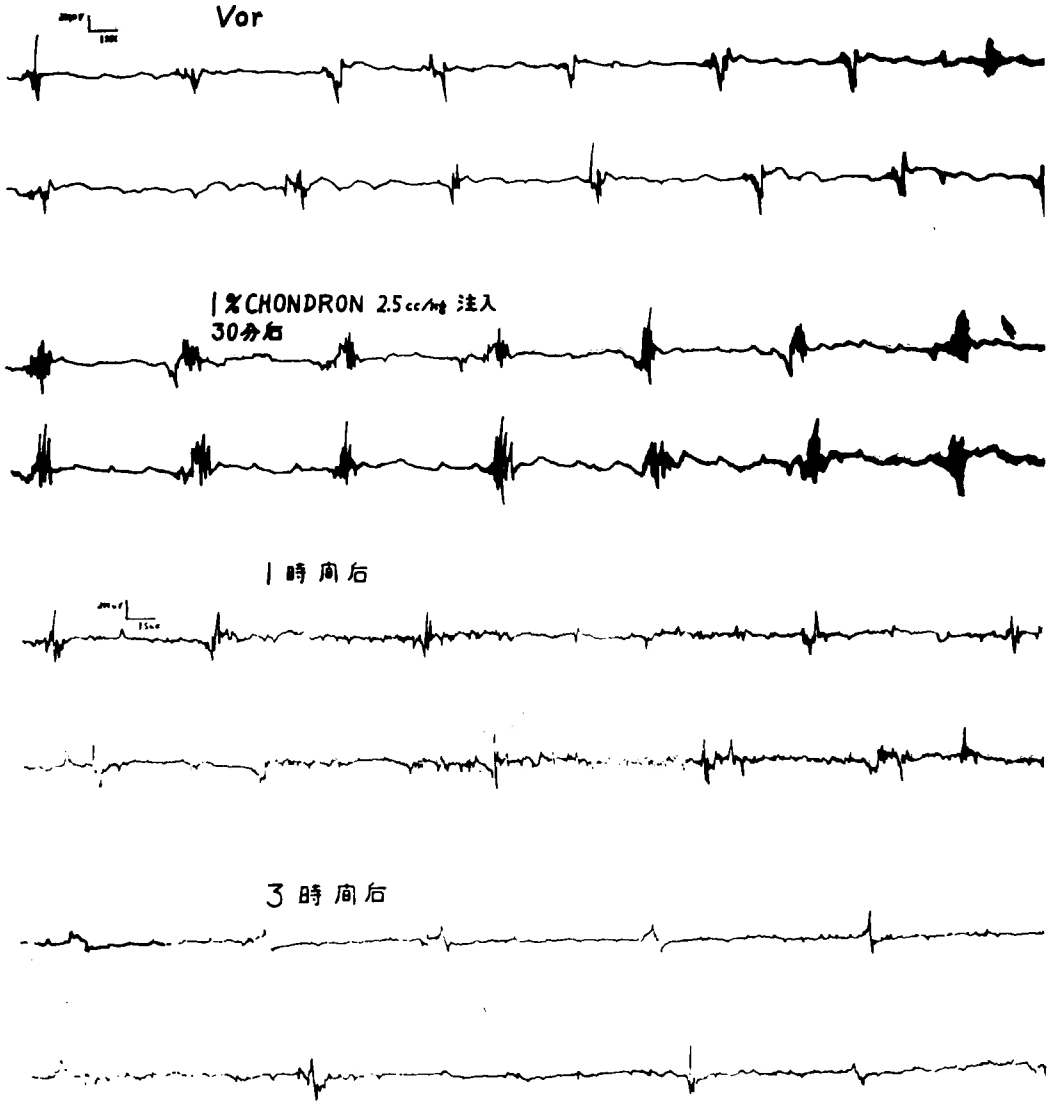


表13 各群の平均振巾 (μV)

実験群	時間	操作前	30分	1時間	3時間	6時間	12~24時間	1週間	2週間
AD 群		250.0	350.0	240.0	133.3	223.1	146.9. 280.0	216.0	215.0
P //		260.0			212.0	197.2			
TH //		194.9	344.5	193.9	228.4	154.4		281.0	264.1
SK //		321.1	331.5	241.0	159.0	139.6		286.5	303.7
FL (注)		299.6	141.8	297.5	236.9	233.3			256.2
FL (点)		270.0	132.3	202.2	271.3	172.2			247.4
CH //		265.0	425.0	325.0	220.1	150.0			

表14 各群の Spike 数平均

実験群	時間	操作前	30分	1時間	3時間	6時間	12~24時間	1週間	2週間
AD 群		2.56	2.60	2.66	1.67	1.54	1.47, 1.20	2.40	2.60
P //		2.79			2.20	1.18			
TH //		2.31	3.04	2.49	2.08	1.95		3.34	2.69
SK //		3.29	4.33	2.95	2.18	1.55			4.38
FL (注)		2.97	1.88	4.11	2.93	1.18			3.41
FL (点)		2.81	2.00	3.83	2.90	2.31			3.20
CH //		2.50	2.60	2.11	2.20	1.80			

表15 各群の Spike 発生持続時間平均 (sec)

実験群	時間	操作前	30分	1時間	3時間	6時間	12~24時間	1週間	2週間
AD 群		0.85	0.44	0.60	0.46	0.63	0.51, 0.54	0.80	0.72
P //		1.00			0.62	0.52			
TH //		1.17	0.99	0.78	1.29	0.75		1.13	0.67
SK //		0.87	1.22	0.86	0.66	0.53			1.84
FL (注)		0.91	0.55	1.14	0.76	0.53			1.01
FL (点)		1.00	0.57	1.06	0.89	0.70			0.92
CH //		1.00	1.00	0.85	0.70	0.70			

表16 各群の Spike 群発生間隔平均 (sec)

実験群	時間	操作前	30分	1時間	3時間	6時間	12~24時間	1週間	2週間
AD 群		6.50	8.15	10.26	11.08	11.50	11.10, 14.4	6.62	6.45
P //		6.25			7.48	10.40			
TH //		6.74	8.23	7.55	7.04	7.44		5.70	5.88
SK //		5.86	7.30	6.84	7.32	7.54		6.69	5.39
FL (注)		6.89	7.75	6.23	6.54	8.37			6.08
FL (点)		7.00	8.55	—	7.11	9.07			6.71
CH //		6.30	5.60	6.50	7.00	9.00			

表17 癒着群と、薬剤使用各群の筋電図要素の比較 (全例平均)

	実験群	操作前	30分	1時間	3時間	6時間	1週間	2週間
振巾 μV	AD 群	250.0	350.0	240.0	133.3	223.1	216.0	215.0
	使用群	268.4	275.1	251.9	221.2	174.4	281.0	264.1
Spike 数	AD //	2.50	2.60	2.66	1.69	1.54	2.40	2.60
	使用 //	2.78	2.77	3.09	2.42	1.83	3.86	3.10
Spike 発生 持続時間 (sec)	AD //	1.00	0.44	0.80	0.46	0.63	0.80	0.72
	使用 //	0.99	0.87	0.89	0.79	0.61	1.48	0.69
Spike 群 発生間隔 (sec)	AD //	6.50	8.15	10.26	11.08	11.50	6.62	6.45
	使用 //	6.51	7.49	6.78	7.08	8.65	6.19	6.06

群平均 8.37秒) 発生周期も不規則になる。中でも P 群及び FL 静注群に延長傾向が著明であつた。以上の所見も癒着進行の状態と略々平行的であつた。

なお 1 週間以上を経過した時期 (図 23) ではすでに各要素とも回復して操作前値に接近するが、中でも薬剤使用例に於いてその回復はより速かである。即ち 2 週間後 AD 群平均 215 μ V に対し、使用群平均 264.1 μ V, Spike 数 2.60 に対し平均 2.69, 発生間隔平均 6.45 秒に対し平均 5.8 秒であり何れも活性傾向を示した。

(4) 小 括

腹腔内臓器に侵襲が加えられた場合に予めその将来に対処して各種の薬剤を用い次の所見を得た。腹腔内の所見では CH 群及び FL 群が優れ癒着生成機転の開始が遅延し、その進行度も他群に比して遅く癒着範囲及び癒着度も軽度であつた。特に FL 群では大網や腹膜の関与が少なく、癒着が最も進行する時期での頻度は 71.6% で全群のうちでは最も低率であつた。組織学的所見に於いても略々同様であり、侵襲によつて生ずる炎症性変化は FL 群で最も軽度であると共に、粘液多糖類の消長を現わすといわれる PAS 陽性顆粒の発現も平行して低率であつた。

一方局所腸管の活動電位は各要素のうち、特に Spike 数及び Spike 群発生間隔に於いて癒着群と明らかな相違を示し、何れも AD 群に対して活性を維持しているが中でも FL 群、CH 群に特異的であつた。しかし乍ら斯様な薬剤使用群に於いても侵襲後の癒着への進行は 3 時間後より 6 時間後にかけて次第に顕著となり、最も効果的であつた FL 群に於いても 6 時間後には既に 40% 以上に癒着状態がみられ、他の所見とも比較的平行的である。従つてこれら薬剤を予防の目的で術後早期に使用しても、その効果は 3 時間を一つの限界としてその後比較的急速に消失するものと考えられる。

第 3 章 効果的薬剤の術後 反復投与について

(1) はじめに

既成癒着に対して再開腹時に剝離を行ない SK-activated plasmin 等の酵素製剤の併用を試みても再癒着防止は望み得ず。更に予防を目的として用いた Fibrinolytic, Chondroitin 硫酸の如き効果的薬剤と思われるものでもその効果は 3 時間が限度であつた。そこでこれら薬剤の作用をさらに持続強化せしめる目的で、術後の腹腔内反復投与を試み、その成績を主として腸管活動電位の面から検討し、AD 群及び一回投与例と比較し

た。

(2) 実験方法

癒着操作及び薬剤の初回投与は前章(2)と同様に行ない、腹腔内所見の観察とともに経時的に局所腸管の活動電位導出を続け 3 時間後の所見を観察の後、直ちに同種同量の薬剤再注入を行なつた。即ち本実験で比較的効果のみられた Human fibrinolytic 25,000 単位/50 ml/. 1% Chondroitin 硫酸溶液 2.5ml/kg 及び腸運動に対しては比較的影響の少なかつた 7% PVP 溶液 100ml を夫々使用した。

(3) 実験成績

(i) Fibrinolytic 25000 単位再注入時の肉眼的所見

3 時間後に同量同単位の Fibrinolytic を再注入した例では全例中約 71.5% に更に膠着の遅延があり、操作後 6 時間 (再注入後 3 時間) のものでも (図 13, 15, 16) に示す如く局所の浮腫は寧ろ軽減し、血管拡張像を軽度にするのみで癒着への進展はみられなかつた。

(ii) 薬剤再注入時の活動電位所見について

(表 18, 図 29~31)

(a) 再注入後 30 分 (操作後 3 時間 30 分)

振巾 (図 32) は FL 群、CH 群で僅かに増大しているが何れも有意の変動ではなく、Spike 数 (図 33) は各群ともに再注入後増加し、その中、増加率は CH 群が 27% で最も大きい絶対数平均では FL 群が 3.50 で最も多い。Spike 発生持続時間は各群とも延長し、FL 群で平均時間、増加率 (87.1%) とともに最も大であるがこれは Spike 数増加に伴う変化と考えられるので、この事実のみで活性化と決定するには根拠に乏しい。

Spike 群発生間隔 (図 35, 表 18) は P 群、CH 群で夫々 7.1% の短縮及び延長を示したが、操作前及び 3 時間後に比して何れも有意変動はなく、FL 群では 9.2% の短縮でやや活性的変動を示している。Spike 群発生の周期性は 図 34, 35, 36 にもみられる如く 3 時間後及び再注入後も比較的良く維持されている。

(b) 再注入後 3 時間 (操作後 6 時間)

各要素共再注入後 30 分後よりやや抑制的傾向を示すようになるが、AD 群や薬剤 1 回投与例に於いても最も抑制の著明になる 6 時間後の所見に比較するとなお活性である。振巾 (図 32, 36) は CH 群を除いて何れも減少しているが、正常変動範囲を大きく逸脱するのはなく、P 群のみが平均 183 μ V で対照に比して低値を示したのみである。1 回注入例同時間後に比較すると CH 群が 66.6% で最も大きな変動を示した。

Spike 数 (図 33, 37) の変化は比較的明瞭で、再注

入30分後に比較すると何れも平均4.1~10.8%の減少であり、筋電図上(図30, 31)でも可成り明らかであるが、1回注入例に比較すると各群共高値を示し、変動範囲は広いが少なくとも正常値平均以上を示した。絶対値平均ではFL群が3.10で最も多く、次いでCH群、P群であつた。

Spike 発生持続時間(図34, 38)は再注入30分後に比

較すると、FL群-20%、CH群-25%で何れも減少しているが、Spike数の減少に伴う変化と考えられP群で延長を示しているのはSpike数の減少に拘わらずその緩徐な放電のためと思われる。更に1回注入例6時間後の所見に比較するとP群0.76秒、CH群0.75秒で両者の間に差は殆どないがFL群では平均70.5%の延長を示した。また1回注入例3時間後に比較しても各群とも

表18 薬剤再注入時の変動

一再注後を示す

EMG	時間 実験群	時間						
		操作前	30分	1時間	3時間	再注 ↓	3時間 30分	6時間
振 巾 (μV)	AD	250.0	350.0	240.0	133.3			223.1
	P	260.0			212.0		199.3	197.2 183.3
	FL	299.6	141.8	297.5	236.9		258.0	233.3 207.0
	CH	265.0	425.0	325.0	220.0		225.0	150.0 250.0
ス パ イ ク 数	AD	2.56	2.60	2.66	1.67			1.54
	P	2.79			2.2		2.44	1.18 2.33
	FL	2.97	1.88	4.11	2.93		3.50	2.31 3.10
	CH	2.50	2.60	2.11	2.20		2.80	1.80 2.50
ス パ イ ク 発生持続時間 (sec)	AD	0.85	0.44	0.60	0.46			0.63
	P	1.00			0.62		0.72	0.52 0.76
	FL	0.91	0.55	1.14	0.76		1.36	0.53 1.07
	CH	1.00	1.00	0.85	0.70		1.00	0.70 0.75
ス パ イ ク 群 発生間隔 (sec)	AD	6.50	8.15	10.26	11.08			11.50
	P	6.25			7.48		7.00	10.4 6.50
	FL	6.89	7.75	6.23	6.54		5.93	8.37 7.15
	CH	6.30	5.61	6.50	7.00		7.50	9.00 6.00

延長を示すが Spike 数との関係上不明な点が多い。

Spike群発生間隔 (図35, 39) は3群とも略々正常変動範囲である。即ちAD群平均11.50秒に比し6.0~7.15秒であり、1回注入例6時間のものに比較するとP群は約39%で最も短縮し、ついでCH群約33%、FL群14%で何れも発生頻度の増強を示している。FL群が3

者の中で最も低率であるのに1回注入例6時間後に於いても延長が高度にみられないための相対的結果である。

同じく1回注入例3時間後に比較しても軽度の短縮があり、再注入による電位抑制の軽減や電位復活がみられるが、再注入例に於いては両者の間に有意差はな

図29 7% PVP 注入後3時間

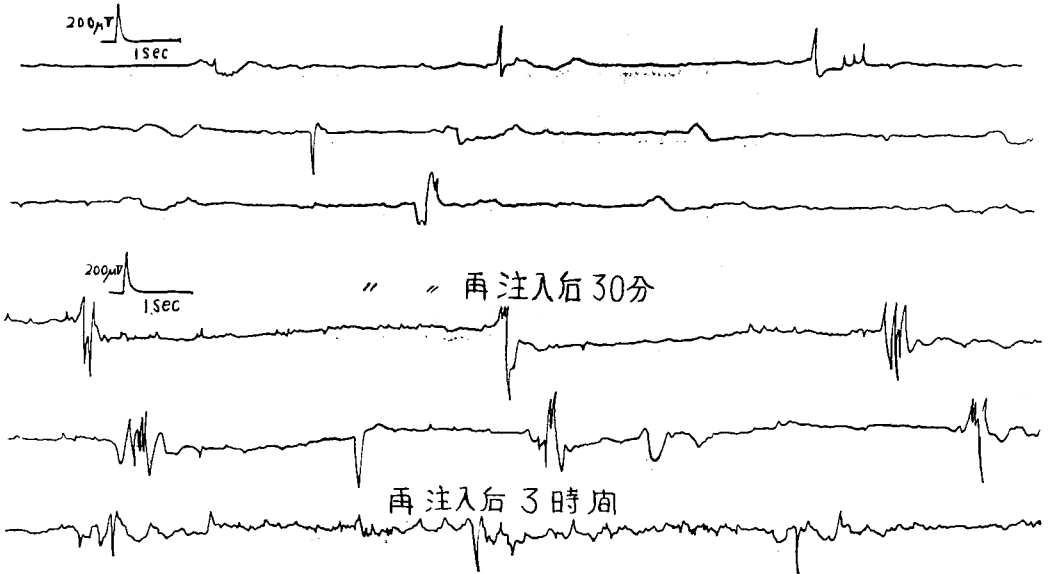


図30 Human-Fibrinolsin 使用例

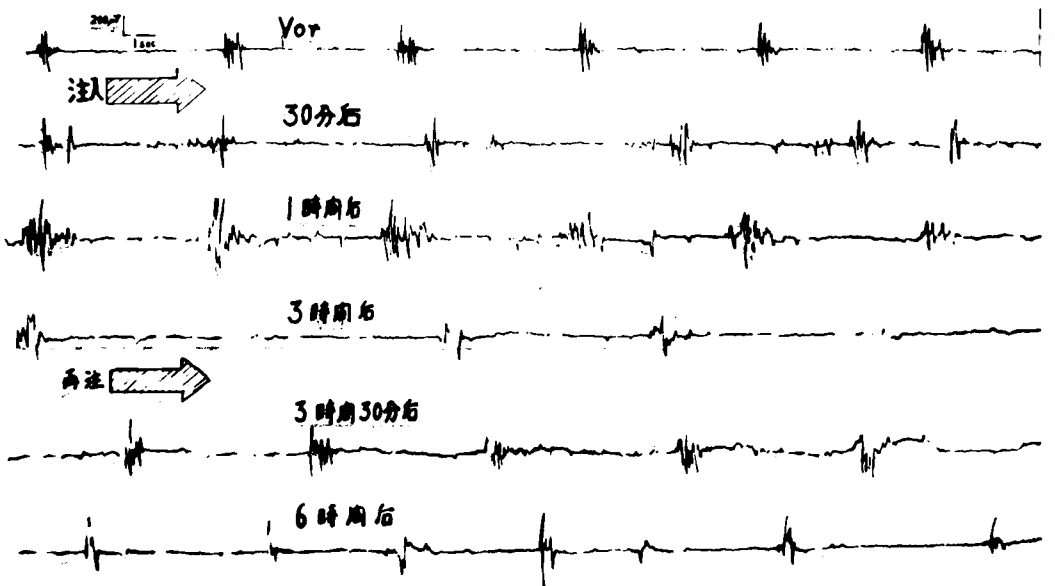


図 31

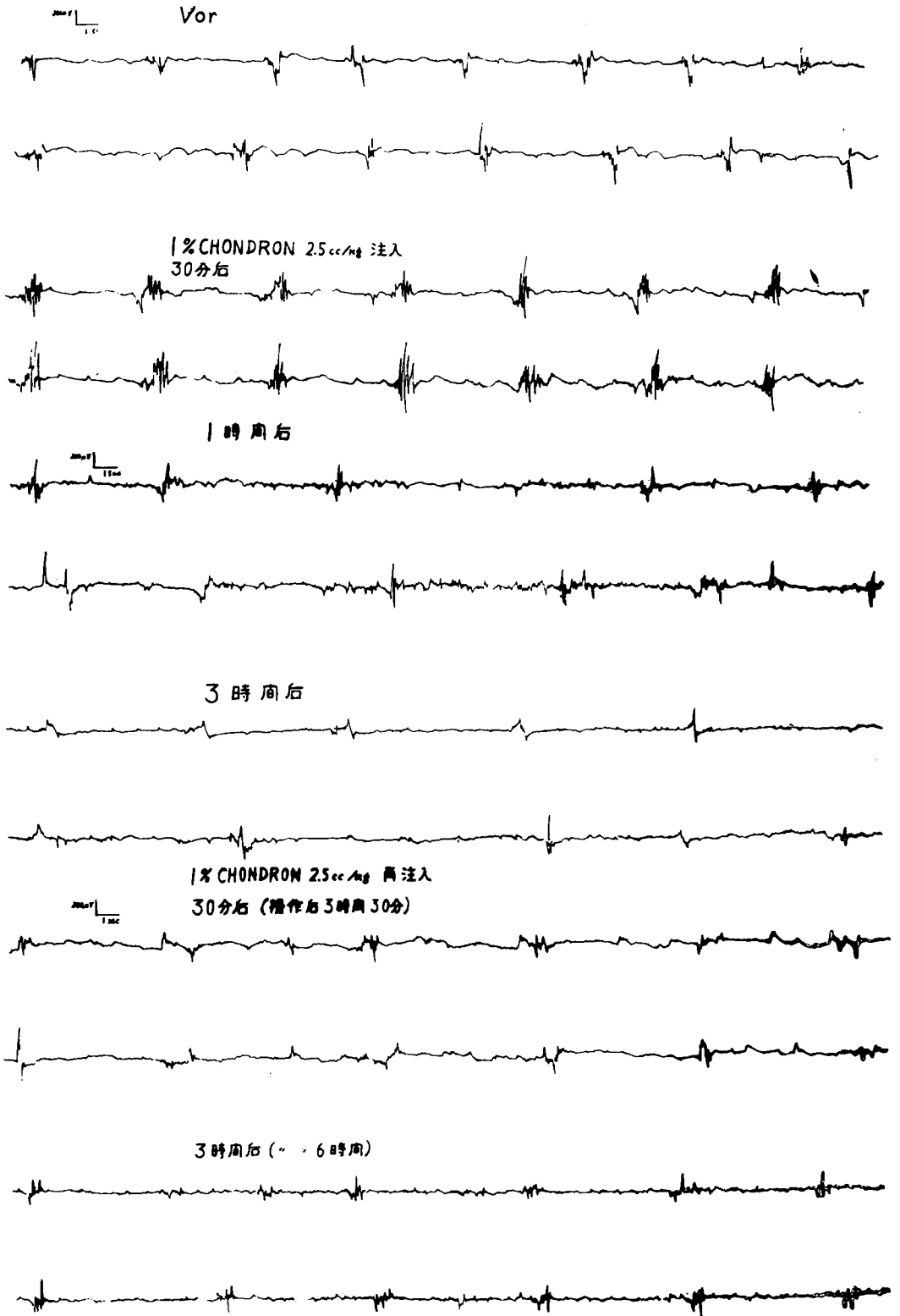


図32 振巾 (再注入例)

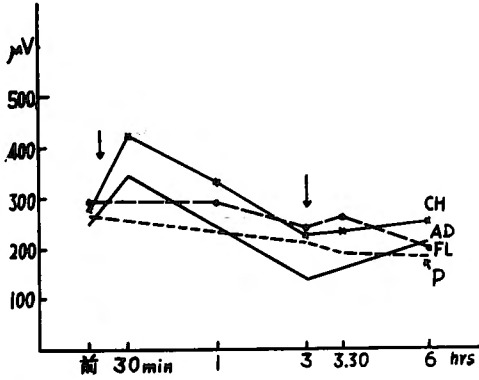


図33 Spike数 (再注入例)

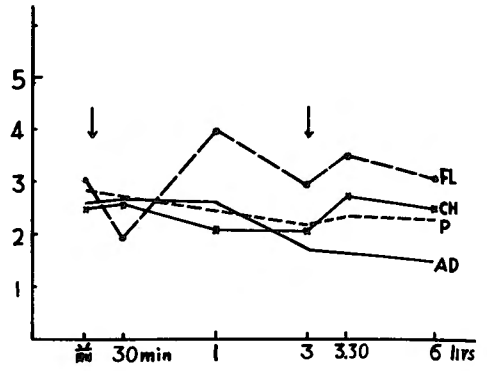


図34 Spike発生持続時間 (再注入例)

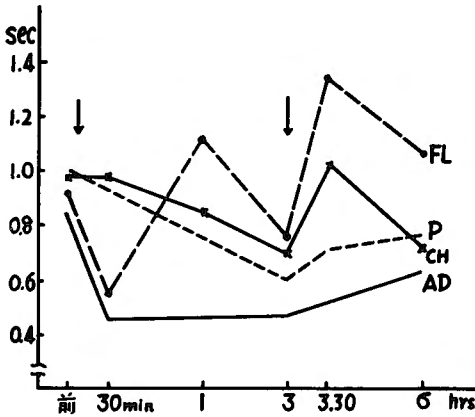


図35 Spike群発生間隔 (再注入例)

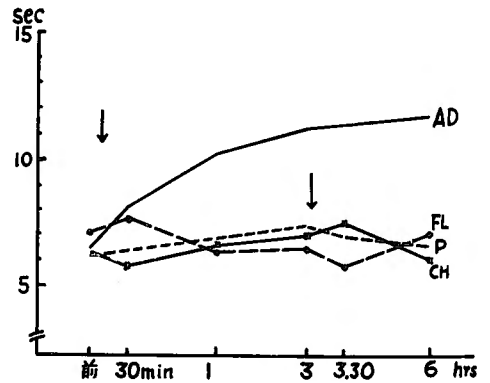


図36 6時間後の比較 (振巾)

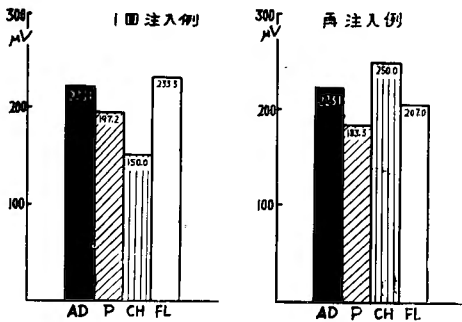


図37 6時間後の比較 (Spike数)

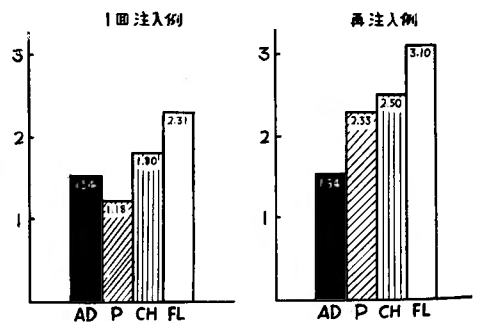


図38 6時間後の比較 (Spike 発生持続時間)

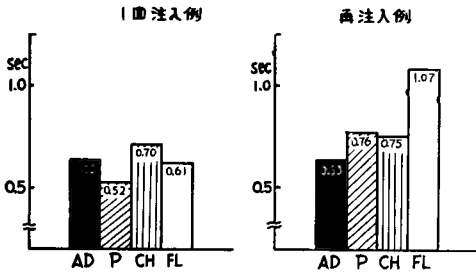


図39 6時間後の比較 (Spike 群発生間隔)

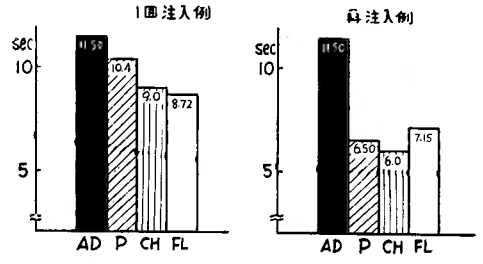
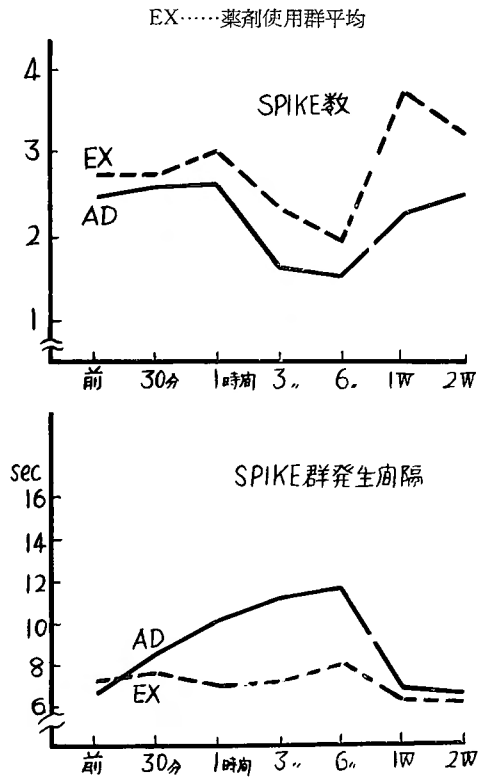
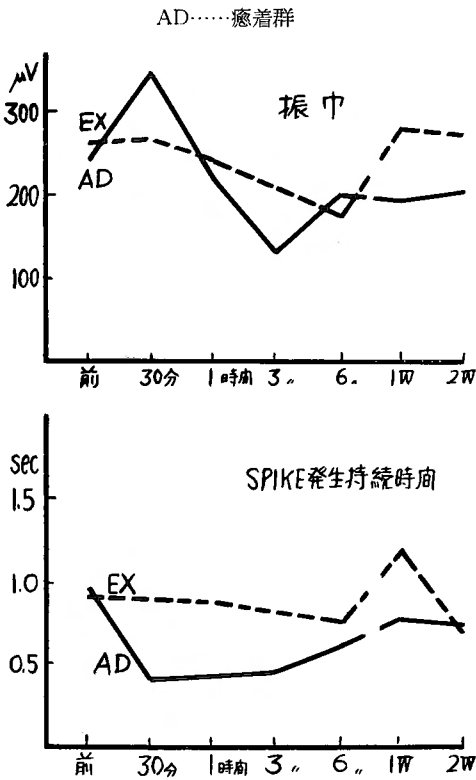


図 40



い。
 発生の周期はAD群に比して明らかな相異を示し比較的 constant に維持されている。以上の所見から薬剤再注入例の場合でも Spike 数及び発生頻度の上にその効果が明らかであった。

(4) 小 括

各種薬剤の中でも、実験的に比較的效果のみられた 1% Chondroitin 硫酸及び精製 Human fibrinolytin の反復投与による効果持続を計った。同時に比較的效果

の少なかった PVP を対照的に使用して比較検討した。その結果肉眼的所見としては FL 群に於ける効果が最も著しい。活動電位所見に於いては各要素とも再注入により一時的に活性復活の状態を示すが、その後3時間で再び減衰を来す。しかし同時間後の所見でも1回注入例に比較すると、なお活性であることが認められた。これは前節に於いても触れた如く薬剤自体の腸運動促進という点では Chondroitin 硫酸を除いては考えられないので“再注入”が局所に対する機械的刺激と

なり得ることも考えられるが、各群でその活性態度を異にするとところから、その他に炎症軽減等に伴う間接的結果とも解釈し得る。

第4章 総括並びに考案

臨床統計が示す様に¹⁰⁵⁾¹¹⁸⁾¹²⁰⁾術後癒着症は全癒着症の80%以上に及んでいる。これら癒着のもたらす後障害のために、既に多くの研究が古くから続けられて来た⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁶¹⁾。それらは再癒着防止或は癒着予防という点に注意が向けられ、具体的には手術侵襲を出来るだけ軽度に止め、感染を防ぎ、或は薬剤の併用を行なうという形で今日に到っている。手術侵襲に関しては腸管は勿論、腹膜や大網等高頻度に癒着に関与する臓器についても配慮が求められるとともに⁷⁶⁾⁷⁷⁾¹²⁸⁾¹³⁶⁾、Connolly & Smith⁷⁷⁾、A. S. Close & W. A. Redfern⁸⁰⁾等の言うように細菌その他異物の介在をつとめて排除すべきことが強調されて来た。また再開腹時の処置としても適切な手術的療法が提唱されているが、これに加えて各種の薬剤併用が試みられて来た。第1編に於いて既述した如く、薬剤応用に関する理論的根拠は局所の解剖学的関係、或は生化学的成因から発したものであり、前者については主として臓器相互の接触結合を阻止する目的で、文献上では Müller⁵⁷⁾の生食水及びリンゲル氏液以来、極めて多くのもの⁵⁸⁾⁶¹⁾⁹¹⁾⁹⁵⁾¹⁰⁵⁾が試用され、比較的最近では Plasma expander としての Dextran, Glicoargin 或は Polyvinylpyrrolidone (PVP)¹⁰⁰⁾¹¹³⁾¹¹⁹⁾が用いられて来た。

山中¹⁰⁰⁾は7% PVP 単独使用群に於いても効果のあることを報告し、永田¹¹³⁾は Glucosamin 計測や膠原線維の消長から PVP 使用群に同様癒着傾向の少ないことを認めている。PVP が癒着に対して有効であるということは高分子化合物であるために被吸収性が低いことにより、腹腔内残留時間が延長するという考えが一般的である。また、生体内網内系細胞に沈着せしめた場合の内皮系機能に対する作用が阻制的であるや否や尚不明な点が多いが、腹膜細胞も網内系の役割の一つを果している処から PVP 等が腹腔内に投与された場合には腹膜細胞に沈着して、残留する PVP の吸収を更に遅延せしめるであろうことが推測され血管系を介して網内系に沈着せしめても効果は期待出来るであろうとの推論もあり、榎本¹⁰⁹⁾は腹腔内投与と経静脈的投与の場合について殆ど同程度の効果が得られたと報告している。本実験に於いても侵襲後7% PVP 液を使用してその効果を検討したが Trypsin Hyaluroni-

dase 又は SK-activated plamin 使用例と大差はなく Chondroitin 硫酸或は Fibrinolysin に比して効果稍々劣性であつた。

一方生化学的癒着要因より出発したもので、Fibrinogen 析出より Fibrin 形成に到るいわゆる類血液凝固機転と線維形成の場を細胞外分泌に求めるものがあるが何れも決定的根拠はなく現在ではその何れもが関係するものであろうとして大過ないと思われる。従つてこのような立場から先づ損傷部に於ける線維素析出の防止⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁸³⁾⁸⁵⁾、或は溶解を期待して線維素溶解酵素⁹¹⁾¹²²⁾¹³⁵⁾製剤の他、肉芽形成に対して各種の抗癌剤⁹²⁾⁹⁶⁾、更には Steroid ホルモン⁸⁶⁾⁸⁷⁾等が用いられて来た。中でも線維素溶解酵素剤については特に Trypsin⁹³⁾⁹⁴⁾¹¹¹⁾¹¹³⁾、や Streptokinase⁹¹⁾¹³⁵⁾に関する報告が多いが、著者の用いた Human fibrinolysin については Spagna⁷⁴⁾及び A. S. Close⁸⁰⁾等の試み以外に本邦に於ける実験例は見当らない。

Trypsin の性状については Northrop 以来既に数々の研究がなされ、癒着への応用としては田北、星川⁹³⁾、永田¹¹³⁾、栗田¹¹¹⁾、成田⁹⁴⁾等の報告があり、山中¹⁰⁰⁾は PVP との併用についても論及しているが、何れも特に優れた効果は認められない。

一方 Connolly⁷²⁾らは Hyaluron 酸分解物質である Hyaluronidase の効果を論じ、Richard⁷²⁾等も同様にその効果を認めているが、Redfern⁸⁰⁾や Jackson⁷¹⁾等はその効果について否定的である。著者は両者の作用を考え併せ実験的に与えられた炎症性変化、或はそれに伴う蛋白生成に対しては Trypsin、その作用を促し、粘度低下を目的として Hyaluronidase を併用したが、実験成績にも示す如く実験群のうちでは効果は少なく、必ずしも満足すべき結果は得られなかつた。これについては種々の理由が考えられ、先づ癒着が血液凝固機転に類する線維形成のみに由来するものではないこと、薬剤の使用時期の問題、腸運動自体に対しては何らの促進的意義をもたないこと、或は使用量についての疑義等があると思われ、また薬剤自体の性質として本来の利点が癒着に対しては寧ろ反目的的になることも考えない訳にはゆかない。即ち癒着生成の一部をその初期炎症性変化に求めるならば Hyaluronidase 等はこれを増強せしめないと言ひ難く、また組織への浸透が促されることによる被吸収性の増大が防止剤としての条件の一つを欠く結果ともなり得ること等が考へられるからである。

一方 Varidase は Streptokinase (以下SKとする)及

び Streptodornase (以下SDとする)の双方を含み、癒着防止の目的で本邦では麻生⁹¹⁾、佐藤⁸⁶⁾、田北¹²⁴⁾、長山¹⁴¹⁾、永田¹¹³⁾、徳沢¹²²⁾等によつて実験的臨床的に検討されている。SKは1933年 Tillett¹³¹⁾¹³²⁾らが溶連菌中に Fibrin 溶解物質の存在を証明し、更に Christeen らによつて分離抽出されたものであるが、Artrup等の研究以来、人血漿中の Plasminogen proactivator を賦活して Plasminogen activator とし、これによつて Plasminogen が Plasmin となり、Plasmin が凝血や線維素性滲出物を溶解するものと一般的には考えられている。また SD は組織老廃物等の成分であるDRN-蛋白等に作用して分解し、粘度を著しく低下せしめるといわれている。この作用を臨床的に応用したのは Tillett¹³¹⁾¹³²⁾らが最初であり、その後 Varidase の enzymatic debridement としての評価が云々されるようになった。そこで著者は実験犬血漿及び人血漿にカステラニ吸収試験を施し、これに SK 5000単位を加えて activate したものを腹腔内に使用した。その結果は成績に示した如く再癒着防止に対しては、癒着を完全に防止することは不可能であり、2~3週間後には明らかな再癒着が招来された。またこのときの腸活動電位は正常時と同じような放電様式を示し、AD 群の2~3週間後の所見と殆ど同様であつた。

また予防的に用いた場合でも1時間後より6時間後にかけて夫々14.2%、36.0%、75.5%と癒着状態の進展を示し、癒着度指数は2.68でP群やTH群と略々同様であつた。組織学的所見をみてもFL群に比してPAS陽性顆粒の発現はやや多く、P群よりも優れるがTH群とは大同小異であつた。永田¹¹³⁾らは Varidase について損傷腸管壁の Glucosamin と線維成分の關係に言及しているが、特に Varidase の効果を認めてはいない。In vitro での SK-activated Plasmin の有する線溶効果については可成り著明であるという報告が多いが、腹腔内に直接用いた場合の効果については定つた見解がなく、Close⁸⁰⁾ とも Varidase の効果については“inconclusive”であると述べている。同じく線維素溶解酵素剤の中でも精製 Human fibrinolysin が著明な線溶能を有することが最近提唱されるようになり、臨床的には主として血栓性疾患の治療に応用されつつある¹⁴⁴⁾¹⁴⁷⁾、本剤は一般に経静脈的に投与されるが癒着の局所に応用したのは1960年の Spagna⁷⁴⁾ が最初であり、彼はラットを用いて盲腸を擦過して生じた癒着に Fibrinolysin を使用して、その有効性を暗示し大きな反響を呼んだ。同じ年 J. L. Ambrus⁷⁵⁾ らは臨床的

に各種の疾患196例中1例の adhesive peritonitis に応用しているが効果については言及していない。しかし1963年 A. S. Close 及び W. T. Redfern⁸⁰⁾らは犬を用いた実験で、主として再癒着防止を試みたが癒着の拡大を防止することは出来ず、また使用例中には副作用として死亡するものが多く、高単位使用時には寧ろ効果の少ないこと等から、癒着に対する Fibrinolysin の使用に対しては極めて批判的である。

本邦に於いては臨床的に血栓性疾患についての治験報告例があるが、癒着症に対して局所に応用されたものは、本研究を除いては実験的にも臨床的にも未だ報告されていない。著者は初の試みとして本剤の腹腔内投与及び経静脈的投与を行ない有意義な結果を得ることが出来たものと思う。本実験では主として予防的に応用した結果、術後早期に25,000単位を使用したものでは癒着発生は少なく、他剤使用時3時間後に33~36%の発生をみるに對し、本剤使用時は15.3%で最も低率であり、6時間後でも同様に癒着の少ないことを示している。同時に関与臓器も侵襲部に局限される率が高く、癒着度指数1.86で全群のうち最低値を示した。組織学的には Fibrin 析出や PAS 陽性顆粒の減少があり、活動電位の上では使用後1時間までは Spilke 数及び発生頻度の上でCH群にやや衰るが、これは Chondroitin 硫酸が Heparinoid としての作用の他に、腸運動促進作用を有することを考えれば比較的早期に higher activity を示すものと思われ、Fibrinolysin の場合には直接腸運動には促進的には作用しないが Fibrinolytic activity に依る組織透過性の変化や腸壁浮腫の減退等による間接的影響として腸 Automaty が比較的維持されるためと考えられる。また各観察に於いて経静脈的投与例よりも、腹腔内直接投与例に効果が大きであつたが、これは血中 Plasmic activity による効果よりも、腸漿膜面に析出する Fibrinogen に対する直接効果の方が大きいことを物語っている。

Fibrinolysin の副作用も本剤使用についての論議の源であり、Spagna⁷⁴⁾、Ambrus⁷⁵⁾ らは腹腔内使用に際して何ら副作用には触れず、Close⁸⁰⁾ らは嗜眠傾向や死亡例を挙げ特に高単位使用を批判している。

線維素溶解酵素の他に古くから抗凝固剤の使用が行なわれ Pope⁶⁴⁾は Citrate の応用を試みているが、その他では特に Heparin を軸とする一連の製剤が試用されて来た、Heparin 自体を使用した研究²⁶⁾¹¹⁵⁾¹¹⁸⁾¹⁴⁰⁾は既に1920年頃からみられるが、Close⁸⁰⁾ らは抗凝固剤は寧ろ危険であるとし、Bloor⁶⁹⁾ 等も無効であるとしてい

るが Lehman⁶³⁾⁶⁵⁾⁶⁶⁾, Van Dyk らは有効であるとしその見解は極めて不定である。その後は Heparinoid の応用となり、金田¹¹⁵⁾はグルクロン酸の有位性を説き、栗田¹¹¹⁾は Hirudoid の局所使用を推奨している。間狩⁵⁷⁾も同じような報告を行なっているが、縫合不全等を否定し得ない場合もある¹¹¹⁾。Close 及び Redfern⁸⁰⁾は有効の可能性のみを論じ効果の実際には触れていない。Oliva⁷⁹⁾は Heparinoid による Fibrinolysis-Activation に言及したが、最近では Heparinoid のうちでも特に Chondroitin 硫酸による研究が重ねられその効果が活潑に論ぜられている⁸⁰⁾¹⁰²⁾¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾¹²¹⁾¹³³⁾¹³⁷⁾¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。

Chondroitin 硫酸の生物学的作用としては塩や代謝産物の交換調節の他 Heparin 様の凝血阻止作用のあることが現在一般に知られている。大島⁹⁰⁾は血清コリンエステラーゼ活性の抑制、腸別出標本に於ける運動促進作用、尿中グルクロン酸排泄作用の増大等を指摘しており、その他組織透過性の亢進、phagocytosis の促進作用があげられているが不明の点も少なくない。しかし近年脇坂ら¹⁰²⁾¹¹⁷⁾¹²¹⁾¹³⁵⁾によつて癒着防止剤としての作用が認められ、損傷漿膜や浮腫の軽減とともに collagen 産生の抑制によつて線維化が阻止されると推論された。

また酸性粘液多糖類の出現に対しても抑制的に働くため、組織損傷部におけるPAS陽性顆粒の発現や炎症性細胞浸潤も軽減されるとし、特に Steroid hormon や PVP との併用例に著効があるとしている。長山ら¹³⁰⁾¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾¹⁴²⁾も既に Chondroitin の作用に注目し、実験的にも少なからず効果のあることを血中、組織、線溶現象とともに腸運動の面から追求し、術後反復投与の優位性を暗示して来た。荒川¹¹⁶⁾は本剤使用時の血漿 Fibrinogen 量には変化のない事、更には濃度の増加に伴つて著明な線維形成阻止能のあることを認めているが濃度に関しては脇坂¹⁰²⁾¹²¹⁾は1%のものに効果を認めている。著者⁴¹⁾の実験でも血漿 Fibrinogen 量について腸間膜血、末梢血ともに検討したが、ともに有意変動は認められなかつた。このように多くの報告があるが著者は特に腸運動を活動電位の面から検討し、癒着群に比して明らかな活性傾向のあることを認めた。即ち活動電位の減衰が阻止され、腸運動が程度維持されることにより相互接触が阻害されるものと考えられる。これは脇坂¹¹⁷⁾¹²¹⁾、田北¹²⁸⁾、吉成⁸⁸⁾らの言う運動促進による癒着防止の理論にも通ずるが、抗凝固作用の他に大島⁹⁰⁾らの言う腸運動促進作用があることを考えれば更に興味深い一面である。なお癒着機転の開始

も Fibrinolysin について遅延し、他群に比して癒着は明らかに軽減された。

癒着と化学療法についても多様の意見があり、白羽は癒着との関係は殆どないとするが、斉藤は腹腔内使用に対しては批判的であり、脇坂は濃度についての考慮を強調し、田北¹²⁸⁾は炎症性癒着のみに使用するべき旨を説いている。

以上の如く従来癒着防止剤という名のもとに、その効果が論ぜられたもののうち Trypsin-Hyaluronidase PVP, Streptokinase, Chondroitin 硫酸について追試し Human fibrinolysin についての検討を行なつた結果、後二者に於いて効果的であつたが、その持続限界は3時間であつたので、ここに反復投与法が考えられた。薬剤の反復投与については1950年劉⁶⁾が Nitromin の反復投与を試みており、春山⁸⁹⁾、Trompke も癒着機転が3~4時間頃に形態化されることから、この時間内の処置を暗示し、綿貫¹³³⁾らも Chondroitin 硫酸^{S³⁵}によると80%が約3時間で腹膜より吸収される処から、その効果は3時間とし、同じく反復投与の有利性を挙げている。脇坂らも同様反復投与例に最も効果のみられたことを報告している。著者の実験に於いてもCH及びFLの反復注入により、1回注入例よりも効果的であることを認めている。以上を総括して癒着に対処する場合には適切な手術的療法に加えて有効薬剤の反復投与も試みられるべき方法であると思う。

第5章 結 語

腹腔内癒着症に対する処置として確実な方法は未だ確立されていない。現在でもなお手術的方法とともに所謂癒着防止剤なるものの検討が行なわれているが、本研究では2, 3薬剤についての実験的研究を試み、大略次の如き所見を得た。

(1) 実験的癒着犬を作成し、1ヵ月後に再開腹し、癒着剝離後 SK-activated dog, human plasmin を加えた場合の再癒着防止効果は軽度であり、器質化されたものには無効である処から、薬剤の使用は可及の早期に行なうべきである。

(2) 上述の結果に基づき、癒着予防の目的で PVP, Trypsin-Hyaluronidase, SK-activated-plasmin, Chondroitin 硫酸, Human fibrinolysin を用いて検討した。

(3) 癒着機転の開始は1時間後AD群が最も早く、次いでP, TH, SK各群であり、CH, FL各群では最も遅延した。6時間後ではFL群のみが40.4%で、他

群は60%以上の癒着を示した。

(4) 癒着関与臓器は回腸、大腸、腹膜が多いがFL使用例では回腸に限局される場合が多く癒着度は最低値を示した。

(5) 組織学的所見ではAD群は30分後より線維素性物質の発現があり、TH群では1時間後に膠着準備状態がみられる。SK群では一般にPAS陽性頻度が低く、FL群でも細胞浸潤及PAS陽性顆粒の減少がみられた。

(6) 局所活動電位の変動では特に Spike 数及びSpike群発生間隔の上でCH群、FL群に癒着に伴う電位活性の抑制が軽減された。CH群とFL群ではその早期はCH群の方が活性であるが、1時間～3時間後はFL群の方が効果的である。

(7) 一般的に薬剤使用例では癒着に対する効果は断定し難いが、本実験の中ではCH群、FL群に効果がみられた。

(8) これら有効薬剤の効果も3時間が限界と思われたのでCH、FLについて反復投与を試みると、癒着の発生は一時的に抑制されるが、その後は再び進行性となり有効薬剤使用例に於いても終局的には何らかの形で約72～75%には癒着状態がみられた。従つて効果的薬剤により形態学的に癒着を防止し得る範囲は25%前後である。

(9) 精製 Human fibrinolysin は経静脈的投与よりも腹腔内直接投与の方が優れた効果を示した。

(10) 再癒着防止は極めて困難であるから、手術侵襲の大なるもの、或は炎症機転の高度なものについては初回開腹時より薬剤による予防を併用すべきである。

(11) 薬剤投与の場合は、反復乃至持続投与が望ましい。

(文献は第3編末尾に一括記載する)