

合成樹脂による脳動脈瘤の破裂予防びその補強法

京都大学医学部外科学第1講座 (指導：荒木千里教授)

太 田 富 雄

〔原稿受付：昭和36年7月6日〕

COATING AND REINFORCEMENT OF THE INTRACRANIAL ANEURYSM WITH SYNTHETIC RESINS AND RUBBERS

by

TOMIO OHTA

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

Several reports have already been published by DUTTON, SELVERSTONE and RONIS, and GOLDEN and HANBERY, and by others, regarding the coating and reinforcement of intracranial aneurysms with synthetic resins or latices; however, these agents have not yet been widely used in clinical cases, probably due to their inadequate adhesion to the moist surface of an aneurysm, slow hardening, water-permeability or technical difficulties, etc. Therefore, this investigation was undertaken in order to find out much more reliable agents for coating and reinforcing the wall of the aneurysm in such a way that immediate protection from fatal hemorrhage would result without any impairment of the blood supply.

For clinical applications, several requirements must be fulfilled by these agents; these include firm and rapid adhesion to the vessel wall, the rapid formation of a film which is fairly strong, waterproof, flexible and elastic, no toxicity, little or no tissue reaction, and simple sterilization and storage. However, since there seems to be few agents which fulfill all these requirements and even the agents which lack in one or two requirements might be used in clinical cases, I laid down the following standard from the view-point of clinical application:

- 1) Excellent: The agents which fulfill all requirements.
- 2) Good: Without adherence to the vessel wall, flexibility and elasticity
- 3) Fair: The agents which require more than 20 minutes in hardening among the agents belonging to "Good".
- 4) Poor: The agents which can not be used in clinical cases.

Using experimentally produced cervical aneurysms on dogs which were destined to rupture spontaneously 8 to 14 days later, I determined which kind of synthetic resins or rubbers would be the most suitable (excellent and good) for protecting

such an aneurysm from rupture. From the studies with a total of 16 kinds of synthetic resins, rubbers and a natural high polymer, either individually or in combination in 71 dogs, it was found that the combined use of methyl 2-cyanoacrylate monomer ("Eastman 910 Adhesive"), polyisocyanate ("Desmodur T") and nitromethane solution of nitrile rubber ("Hycar No. 1041") proved to be the ideal one for these purposes. The favored trio of agents has recently been used in 2 cases with intracranial aneurysms with success without any unpleasant complications.

(I) Experimental studies

a) Production and spontaneous rupture of an experimental cervical aneurysm.

In the common carotid artery or at the bifurcation of the internal and external carotid arteries in dogs, the intima and media were injured in an area less than 0.5cm in length in half circle by scratching with an inserted needle and then 0.06 to 0.08cc of a sterile aqueous solution containing 10 to 20mg of nitrogen mustard was injected just under the adventitia. By these procedures a dissecting fusiform aneurysm with almost a 45% dilatation in diameter was usually produced, and moreover such an aneurysm ruptured spontaneously 8 to 14 days later.

b) Survey of various agents

The following 16 kinds of different agents were tested in 71 dogs. These included:

1) Toughron Rebase, which corresponds to self-curing acrylic, methyl-methacrylate reported by DUTTON.

2) Vinylol SE (H), that is, polyvinyl acetate in solution type.

1) and 2) proved to be "Good".

3) Saran latex and Araldite 820-AB, which are similar to polyvinyl-polyvinylidene chloride copolymer and epoxy-polyamide reported by SELVERSTONE and RONIS. In my experimental studies, there is no adherence to the vessel wall and no formation of a waterproof film in Saran latex. Moreover, Araldite 820-AB was found to show a marked shrinkage and to produce many pin-holes, and it took more than 60 minutes in hardening at the temperature 37°C. Thus, this combined agents of Saran latex and Araldite 820-AB could not protect hemorrhage from rupture, and belonged to "Poor". According to SELVERSTONE and RONIS, polyvinyl-polyvinylidene chloride copolymer proved to adhere stickily to the adventitia, and epoxy-polyamide polymerized in 45 minutes at the temperature 40°C. Accordingly, my agents, Saran latex and Araldite 820-AB might be somewhat different in quality from those reported by SELVERSTONE and RONIS.

4) Casein corresponding to natural hevea latex reported by GOLDEN and HANBERY was neither adherent to the vessel wall, nor waterproof. This belongs to "Poor".

5) Vinylol AMB, polyacrylate ester copolymer in solution type.

6) S-lex BH, polyvinyl butyral in solution type.

7) Desmolin N, polyurethane in solution type.

8) Nitromethane solution of Hycar No. 1041, which is one of nitrile rubbers.

5) to 8) belong to "Poor" because of too much flexibility and elasticity.

9) Araldite 820-AB.

- 10) Araldite 880-AB.
 9) and 10) belong to "Poor".
 11) Eastman 910 Adhesive, which is methyl 2-cyanoacrylate monomer and bodied with a small amount of plasticizer. This agent proved to be "Poor" because it formed a poor film, which was not waterproof.
 12) Eastman 910 Adhesive and nitromethane solution of Hycar No. 1041. These blended preparation belongs to "Good".
 13) Polysol A-42, polyacrylate ester copolymer in emulsion type and Araldite 820-AB.
 14) Casein and Araldite 820-AB.
 15) Vinylol AMB and Araldite 820-AB.
 13) to 15) belong to "Poor".
 16) Trio of Eastman 910 Adhesive, Desmodur T which is one of polyisocyanates, and nitromethane solution of Hycar No. 1041 in blended type. This agent proved to be "Excellent".
 c) Comparison of the favored trio with muscle or gelatin-sponge.

In 19 dogs in which this agent was used in my experiment, none of the aneurysms ruptured postoperatively during the 1 to 2 months of observation. Three out of 5 aneurysms wrapped with muscle and all of the 5 wrapped with gelatin-sponge ruptured. Moreover, this agent proved to be well tolerated by the tissue of animals.

(II) Clinical trials:

So far this trio has been tried in 2 cases of intracranial aneurysms with success as a procedure following inadequate clipping or resection of aneurysmal sacs.

Thus this trio may be utilized as a means of coating intracranial aneurysms which are not suitable for other methods of treatment or as an additional procedure following inadequate resection or clipping of aneurysmal sacs.

目 次

第1章 緒 言	第4章 本実験で使用した、合成樹脂(ゴム)特殊配合試料
第2章 実験的動脈瘤の作成及び破裂	第1節 特 性
第1節 実験方法	第2節 実験成績
第2節 実験成績	第1項 予備実験成績
第3節 考 察	第2項 接着理論
第3章 各種合成樹脂(ゴム)及び天然高分子物質の組織接着性その他について	第3項 本 実 験
第1節 実験条件	第3節 臨床成績
第2節 実験方法	第5章 要 約
第3節 実験成績	

第1章 緒 言

脳動脈瘤に対する手術方法としては、種々の方法があるが、直接侵襲を加える場合、出来れば動脈瘤の完

全切除、或いは動脈瘤柄部で完全に clipping を行うのが理想的である。然し、諸種の条件、例えば動脈瘤の存在部位、動脈瘤の形状、及び脳循環状態などのため、clipping を完全に行い得ず、止むなく trapping、

時には筋肉片又はゼラチン・スポンジ等による壁補強のみによつて手術を終らねばならない場合もしばしばある。勿論之等は、脳動脈瘤に対する手術方法としては不完全なもので、trapping を行つた場合、血行障害により脳軟化を来し、又、筋肉片及びゼラチン・スポンジ等による壁補強のみでは、再出血を来す場合が少くない。

其処で当然、もし動脈瘤の完全切除又は動脈瘤柄部の clipping を行い得ない場合、又は行い得ても不完全と思われる場合、trapping を行う事なく、筋肉片又はゼラチン・スポンジと異つて完全に動脈瘤壁を補強し、再出血を起させない方法がないかが問題になる。この動脈瘤破裂予防及び壁補強物質として、Dutton (1956, 1959) は、self-curing acrylic, methylmethacrylate, Selverstone & Ronis (1958) は、polyvinyl-polyvinylidene chloride copolymer, 及び epoxy-polyamide なる合成樹脂を用い、Golden & Hanbery (1958) は、natural hevea latex を用いているが、何れも未だ不完全なもの如くで、広く臨床的に用いられていない。

其処で私はこの問題を検討するために、犬の総頸動脈で、一定時日後自然に破裂出血死を来す様な動脈瘤を実験的に作成し、種々の合成樹脂(ゴム)及び天然高分子物質を用い、その破裂予防及び補強力等について検討を加えた。

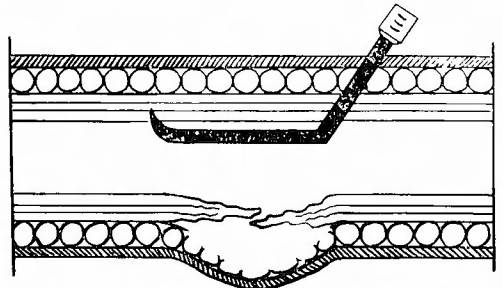
第2章 実験的動脈瘤の作成及び破裂

本研究には、先ず一定時日後自然に破裂する脳動脈瘤を、実験的に作成する必要がある。然し、犬において脳動脈瘤を実験的に作成する事は極めて困難であるので、犬の総頸動脈において、斯かる条件を満足さす動脈瘤を作成しようと試みた。

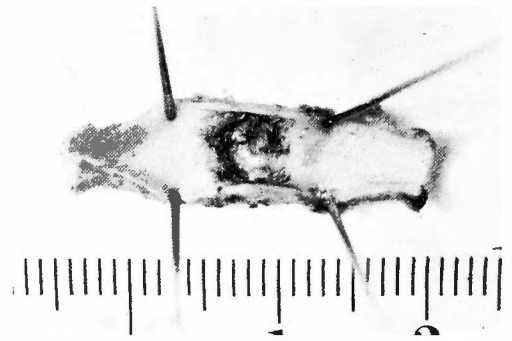
第1節 実験方法

成犬(雑種:7-14kg.)を nembutal 麻酔(静脈内:0.6cc/kg.)し、無菌操作により頸部正中線で皮膚切開を加う。総頸動脈を露出後約5cm.に亘り周囲より剝離、両端に血管鉗子をかける。かく血行遮断した血管内に、尖端を spoon-like に曲げた注射針(第1図)を挿入し、内膜より scratch すれば、内膜及び中膜は損傷され(第1,2図)、血流回復と同時に fusiform 型の動脈瘤(第3図)、即ち dissecting aneurysm を生ずる。本動脈瘤は、該動脈に対し平均45%(19~84%)の拡張を示す。

かかる動脈瘤外膜下に10~20mg. nitrogen mustard



第1図 Scratching 模型図



第2図 Scratching 後1週間の血管内膜面



第3図 Scratching 直後にみられる fusiform 型の動脈瘤

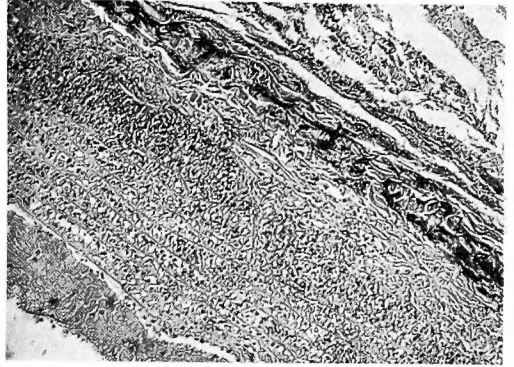
を0.06-0.08cc.の蒸溜水に溶解し、注意深く注入する。満足すべき状態で注入された時、血管壁に水疱を生ずる。

上記操作後、周囲組織との癒着を防ぐため、総頸動脈剝離部分をポリエチレン膜で保護し、局所に水溶性ベニシリン30万単位の投与を行つて手術を終つた。

第2節 実験成績

本実験に使用した犬の総頸動脈平均直径は0.28cm.(0.19-0.34cm.)で細く、操作は可成り困難であるが、

nitrogen mustard の注入をうまく行えば、8～14日後、該総頸動脈瘤は自然に破裂出血死を起した(第4, 5 図)。これを組織学的にみれば、scratching により、内膜及び中膜の大部分、時に中膜全体が破壊され(第1, 6 図)、nitrogen mustard 注入により、動脈瘤破裂部を中心として、血管壁全層に亘つて壊死がみ



第7 図 Nitrogen mustard による血管壁の変化 (Azan 染色)

られる(第7 図)。

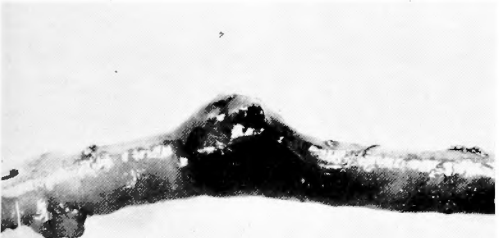
本操作で当然考えられるのは、内膜よりの scratching による血栓発生の問題である。この頻度は、平均内膜損傷面積 0.44cm^2 (内膜全周に亘り、長さ 0.5cm の scratching) の時、17例中8例(47%)に起つた。私はこの血栓発生予防のため、最初の頃は thrombelastograph で control しながら heparin 1万単位の投与を試みていたが、その後、平均損傷面積を上記数値の $1/2$ 、即ち 0.22cm^2 (内膜半周に亘り、長さ 0.5cm の scratching) にして以来、10例中1例も血栓発生を来さなかつたので、以後の実験では、内膜半周に亘り長さ 0.5cm の scratching を行う事にした。

第3 節 考 察

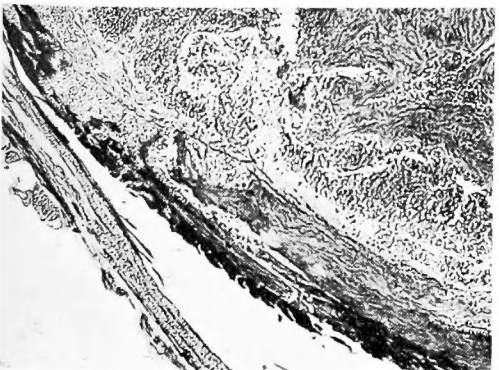
実験的に動脈瘤を作成せんとする試みは既に古くからなされている。即ち、1) Halsted (1924) は、犬の大動脈を金属板で部分的に狭窄し、末梢部に動脈瘤様拡張の起る事を観察し、その原因として、狭窄末梢部における血流の変化(渦流及び噴出作用)及び脈圧の低下をあげている。2) Winternitz et al. (1938) は、犬の総頸動脈外膜を stripping する事により、fusiform 型の血管拡張又は破裂の起る事を指摘し、血管壁に加わる張力(tensile strength)に対して、外膜が重要な役割をなす事を強調している。3) Smith (1945) は、血栓発生と内膜の関係を調べるため、Ochsner 氏鉗子で犬の総頸動脈を圧挫した際、同部に動脈瘤様拡張の発生を経験している。又、4) German et al. (1951, 1960) は、犬の外側頸静脈を総頸動脈に移殖(vein pouch graft)する事により、典型的な囊状動脈瘤を作成し、該動脈瘤の長期開存と血栓形成の関係を観察し、動脈瘤容積と動脈瘤口の大きさの比が、 $23.6/1$ 以下では長期開存、 $28.3/1$ 以上では血栓形



第4 図 術後8日目、実験的動脈瘤が破裂出血死した例(血栓認められず)



第5 図 術後14日目、実験的動脈瘤が破裂出血死した例(血栓を認む)



第6 図 Scratching 直後にみられる血管壁の組織像 (Azan 染色)

成がみられたと報告している。5) 岩橋(1955) は、犬の腹部大動脈及び大腿動脈で、内膜及び一部中膜の切離、90%カルボール溶液内膜塗布、及び nitrogen mustard 溶液内膜塗布等の操作を加え、腹部大動脈においてそれぞれ動脈瘤の発生をみ、その条件として、外弾力板の崩壊及び外膜の健全が重要な要素である事を指摘している。但し大腿動脈では動脈瘤の発生を認めていない。

更に実験的動脈瘤の自然破裂に関しても、既に、1) McCune et al. (1953) は、犬の胸部大動脈外膜下に 2.5-10mg. nitrogen mustard を注入し、4-14日後に自然破裂を起している。2) 岩橋も上述の実験で、犬の腹部大動脈に狭窄を作り、その頭側を乱切後90%カルボール溶液を点滴し、10日後、13例中10例に穿孔をみ、1例に初期動脈瘤を認めている。

以上の実験的動脈瘤作成及び自然破裂方法に関して、私は上述のすべての方法を追試実験したが、以下述べる理由から本研究に適当な方法でない事を知った。即ち、1) Halsted の場合、血管腔狭窄により生ずる血流の変化(渦流及び噴出作用)及び脈圧の低下、Smith及び岩橋のそれは、血管壁の変化(内膜及び中膜の損傷)、及び German et al. による動脈瘤は静脈移植により、それぞれ1次的に動脈瘤を発生せしめ、これに Holman 及び Sodeman らの云う流体力学的エネルギーが2次的に作用し、最終的には該動脈瘤が自然に破裂を起す筈であるが、何れもその自然破裂が constant に起らない。2) Winternitz et al. の場合、抗張力を有する外膜の stripping を行うので、殆どの場合動脈瘤様拡張がはつきりする前に、即座に破裂が起つた。更に、3) McCune et al. 及び岩橋の自然破裂方法によれば、血管壁の変化(1次的には外膜)により、該動脈は一定時日後確かに破裂を起すが、この方法は、大動脈の如き太い血管においては容易であるが、総頸動脈の如く細い血管では操作が極めて困難であり、constant な結果が得難く、岩橋が大腿動脈で動脈瘤を作成出来なかつたのもこのためと思われる。その上彼等も認めている様に、自然破裂が短時日後に起るため、認むべき動脈瘤が得られない、等である。

然し以上の追試実験から、1) 血管内膜及び中膜の損傷により、即座に動脈瘤が発生するが、自然破裂は constant でない。2) 抗張力を有する外膜の損傷が、直接血管破裂に関係する。及び、3) nitrogen

mustard 等による化学的損傷を、大動脈外膜(中膜及び内膜)に加えれば、血管壁は比較的除々に壊死におち入り自然破裂を起すが、総頸動脈では、nitrogen mustard の外膜下注入操作が困難で constant な結果を得難いなどを知つた。

其処で私は、先ず1次的に血管壁(内膜及び中膜)を機械的に損傷させ、動脈瘤を即座に作成し、更に2次的に nitrogen mustard による化学的損傷を、外膜より除々に作用させる方法を用いた。この方法は、実験結果(第2節)からも明かな如く、実験的動脈瘤作成とその破裂方法として、諸条件を満足する優秀な方法であると思われる。

なお本実験で特に問題となる点は、内膜損傷による血栓閉塞である。この点について、1) Smith は上述の実験結果より、血栓発生頻度は、血管壁圧挫強度(intensity)と内膜損傷範囲(extent)の積によつて定まるとし、2) 岩橋は、内膜切離縦長と血管周の比率を求め、血栓形成の限界(30~40%)は、平均血管周の大いさと特に関係なくほぼ一定であると云う。更に、3) Deaton et al. (1960) は、犬の大腿及び総頸動脈を切開(arteriotomy)し、尖端を曲げた皮下針で2cmに亘つて内膜を strip し、実験的に血栓を作成している。即ち彼等によれば、血栓発生率は血管径が小さくなる程高くなり、術後観察期間が長くなる程低下する。本実験においては、血管全周に亘つて0.5cmの scratching を行つた場合、47%の血栓発生率を認めしたが、これを血管半周に行つた際には1例も血栓発生を認めなかつた。この事は、Smithが、血管壁に加わる外傷が常に一定であれば、血栓発生率は血管内膜損傷面積に比例すると述べている事実と一致する。

第3章 各種合成樹脂(ゴム)及び天然高分子物質の組織接着性その他について

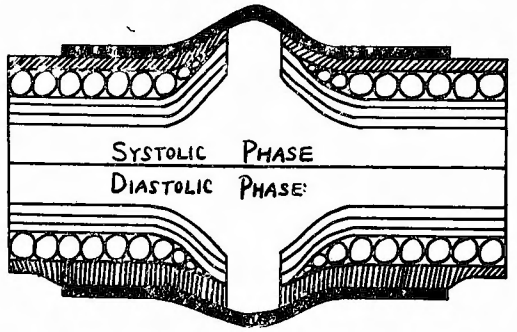
第1節 実験条件

本研究は実験的動脈瘤を作成し、各種合成樹脂(ゴム)及び天然高分子物質を用いて、該物質の動脈瘤破裂予防及び補強力を検討するのであるが、その前に、この目的に使用し得る物質が、如何なる条件を満足するものでなければならぬかを検討する必要がある。これを表示すれば第1表の如くである。今、これら諸条件について説明すれば、

1) 組織との接着性：本来あるものを接着又は

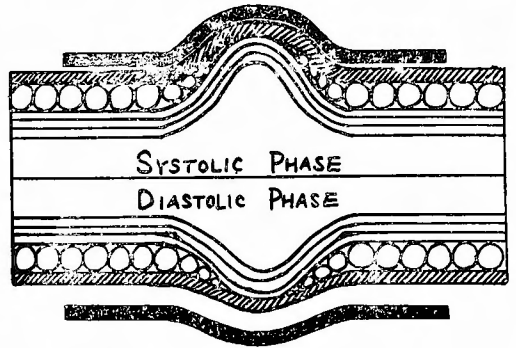
第1表 脳動脈瘤破裂予防及び補強に使用される、合成樹脂(ゴム)の条件

1	組織との接着力 水分・脂肪が存在しても接着すること
2	組織反応 血管・脳神経に対して発癌性のないこと
3	毒性 局所的・全身的に毒性がないこと
4	強度 一定の厚さで一定の圧に耐えられること
5	可撓性・弾力性 ある程度搏動を吸収すること
6	耐組織液性(耐水性) 半永久的に存在すること
7	接着速度 37°C前後で数分~十数分が理想的
8	膜形成能 十数分以内で一定の厚さ(強さ)がえられる
9	消毒・保管 簡単であること



第8図 動脈瘤壁に欠損のある場合の補強。欠損部補填物質は血管壁と接着せねばならない。

血状態にある時、又は coating により止血され、既に欠損部に組織再生が起つている場合、更に未だ破裂を起していない動脈瘤の場合、純力学的な考え方をすれば、補強物質が血管壁と接着していなくてもよい。それは、破裂を起す力が動脈瘤壁に作用するのは systolic phase であつて、血管壁と補強物質の間に間隙の出来る diastolic phase でないと思われるからである(第9図)。



第9図 動脈瘤が未だ破裂を起していないか、又は破裂後、欠損部が既に修復された場合の予防及び補強。補強物質は血管壁と接着しなくてもよい。

2) 組織反応: 脳動脈瘤に対する手術は、大脳表面及び視神経周辺での操作が大部分であるから、血管及びこれら周囲組織に対し極力反応の少い事が必要である。勿論発癌性のあるものは絶対禁忌である。然し一般的に云つて、未重合状態では刺激性のある物質でも、一旦重合を完了すれば化学的に安定なものとなるので、この点に関しては重合速度の比較的速いものを選ぶばよい事になる。

coating する場合、水分と脂肪の存在は絶対禁忌のもので、現在市販されている殆どの接着剤には、前処置として水分と脂肪の除去が強調されている。然し、血管に如何なる操作を加えても、水分・脂肪の除去は不可能である。而も本実験で対象としているのは、新陳代謝を常に行う細胞からなる血管が被接着体であるから、たとえ機械的(投錨効果など)、物理的(配向効果、誘発効果及び分散効果などによる牽引力: 2次的)、或いは化学的(1次的)接着が、組織と接着剤の間に成立したとしても、直接接着剤と接着している細胞が老朽し脱落すれば、即ち、被接着体と接着剤間の結合が完全なものであつても、被接着体(組織)自身の結合が破壊されるならば、如何なる結合も遂には破壊される。この様に考えれば、新陳代謝を行う合成高分子物質が出来ない限り、組織と合成樹脂(ゴム)間の永久的接着は考えられない。

然し、coating された合成樹脂(ゴム)膜及び天然高分子物質が場所移動を行わない場合、動脈瘤壁と補強物質の接着は、実際上一時的なものであつてもよいと思われる。それは動脈瘤破裂直後の急性期、即ちなお血管壁に欠損があり出血している状態では、coating した物質が欠損部を補填し、血管壁と密に接着しなければ、搏動する動脈よりの出血は止められない(第8図)。これに反し、破裂後可成りの時日を経て既に止

3) 毒性： 局所的・全身的に毒性があつてはいけない。幸い耐水性のある合成樹脂（ゴム）は、普通毒性を有しない。

4) 強度： coating して出来た樹脂膜が、一定の厚さで一定の圧に耐えられるものでなければならない。而も、あまり厚い膜を作る事は、時間的・空間的制約のため不可能であり、どうしても比較的薄くて而も強靱なものでなければならない。

5) 可撓性・弾力性： 可撓性・弾力性が極端によく、搏動に一致して伸び縮みする様では補強の意味はないが、極端に固ければ血管壁が圧迫壊死を起す事も考えられ、ある程度搏動を吸収する様なものでなければならない。

6) 耐組織液性： 前述の毒性とも関係があるが、組織液中で半永久的に老化変形せず、初期の強度、可撓性・弾力性等を保持するためには、是非耐組織液性を有するものでなければならない。

7) 接着（重合）速度： 開頭術と云う時間的制約の特にきびしい手術では、長時間に亘る操作は許されない。従つて、重合（指触乾燥）にたとえば1時間以上もかかるものであれば、たとえ他の性質がすべて満足するものでも不適当である。又、極端に速く重合しても取扱いが不便な上、血管に coating する操作も困難で、外側の血管壁のみ厚い膜が出来、内側壁の coating が不十分な場合が多くなる。従つて接着速度は、合成樹脂（ゴム）接着剤の粘度とも関係するが、自由に coating 出来、厚さも任意に変えられるものは大体、37°C前後の熱風を送つて数分から十数分で重合を完了するものが理想的である。

8) 膜形成能： 前述の接着速度と関連して、数分

から十数分以内に一定の厚さ（強さ）の膜が容易に得られる必要がある。これには単に重合速度の迅速さのみならず、一定の粘度を有するものでなければならない。即ち、重合速度の非常に迅速な合成樹脂（ゴム）でも、出来た樹脂膜が非常に薄く強度の低いものならば、結局一定の厚さ（強さ）になるまでに長時間を要する事になるからである。

9) 消毒・保管： 勿論無菌でなければならないが、一般に行われている滅菌操作法によれば、合成樹脂（ゴム）に変性の起る場合が多く、接着性の低下を来す事があるので、出来ればかかる滅菌操作なく無菌である事が望ましい。又、保管に関しても簡単である事が望ましい。

結局、“脳動脈瘤の破裂予防及び補強に使用される合成樹脂（ゴム）及び天然高分子物質”は、上記諸条件を満足するものが望ましい。然し、合成樹脂（ゴム）を実際に使用する際、上記諸条件を皆て満足するもの

第2表 脳動脈瘤補強物質の判定基準(案)

判定基準	優	良	可	不可
接着力	(++)	(-)	(-)	(-)
組織反応	軽 度			
毒性	認められず			
膜形成能	良	好	不良	
補強力	(+++)	(++)	(+)	(-)
可撓性 弾力性	(+)	(-)	(-)	(-)
耐組織液性	良	好	不良	
接着速度	数分~10数分		20分以上	60分以上

第3表 本実験で使用した合成樹脂（ゴム）名、及びそれら商品名

	合成樹脂（ゴム）名	商 品 名
1	Polymethylmethacrylate	Toughron Rebase
2	Epoxy resin	Araldite 820-AB, 880-AB
3	Vinylchloride-vinylidenedichloride copolymer	Saran-latex
4	Polyvinylacetate	Vinylol SE (H)
5	Acrylate ester copolymer (latex & solvent)	Polysol A-42, A-402 Vinylol AMB, 2003
6	Polyvinylbutyral	S-lex BH
7	Nitrile rubber	Hycar No. 1041, No. 1312
8	Polyisocyanate	Desmodur R, T, L
9	Polyurethane	Desmolin N
10	Methyl 2-cyanoacrylate	Eastman 910 Adhesive
11	(Casein)	

は先ずない。それ故、実際の使用に当つて、その必要性の観点から補強物質を評価する“判定基準”を設けると、大体第2表の如くなると考えられる。即ち、優良、可、不可の4段階に分けてみると、前述の諸条件（第1表）皆て満足するものを「優」、組織反応、毒性、膜形成能、補強力、耐組織液性及び接着速度を満足するが、組織接着性、可撓性・弾力性のないものを「良」。この内、接着速度が20分以上のものを「可」とし、組織反応、毒性の基本条件は満足するが、他の条件を満足しないものを「不可」とした。

第2節 実験方法

私は上記諸条件を考慮し、更に、既に発表されている合成樹脂及び天然高分子物質を加え、第3表に示す如き、11種類の合成樹脂（ゴム）及び天然高分子物質を選択し、それぞれ単独又は各種組合せを作り、計15種について以下の如き実験を行った。

成犬38頭（雑種：8-14kg.）を用い、nembutalで静脈麻酔後、頸部正中線で皮膚切開を加え、両側総頸動脈を約4cm.に亘つて周囲より剝離。70%アルコールを滴下し、37°C前後の熱風を送つて余分の水分・脂肪を除去し、毛筆にて数回合成樹脂（ゴム）及び天然高分子物質をcoatingする。coating後再び37°C前後の熱風を、樹脂膜が指触乾燥するまで送り、水溶性ペニシリン30万単位を局所に注射して手術を終る。勿論手術操作は皆て無菌的に行つた。

第3節 実験成績

第4表 Dutton, Selverstone & Ronis 及び Golden & Hanbery らの追試実験結果

樹脂名	Toughron Rebase	Saran latex & Araldite 820-AB	Casein
例数	5	5	8
接着力	(-)	(-)	(-)
組織反応	(軽 度)		
毒性	認められず		
膜形成能	(卅)	(+)	(卅)
補強力	(卅)	(-)	(-)
可撓性	(-)	(+)	(+)
弾力性	(-)	(+)	(+)
耐組織液性	(卅)	(+)	(-)
接着速度	数分	約60分 (37°C)	数分
判定	良	不可	不可

術後1週間目、再び nembutal 麻酔し、総頸動脈を露出、合成樹脂（ゴム）及び天然高分子物質の組織接着性、組織反応、耐組織液性、可撓性・弾力性などについて観察した。第4表は、Dutton, Selverstone & Ronis 及び Golden & Hanbery らの追試実験結果、第5-A表は単独で実験した結果、第5-B表は各種組合せによる実験結果である。又第6表は Dutton, Selverstone & Ronis 及び Golden & Hanbery の

第5-A表 合成樹脂（ゴム）を単独で用いた実験結果

樹脂名	Vinylol AMB	Vinylol SE(H)	S-lex BH	Araldite 820 AB	Araldite 880 AB	Desmolin N	Hycar No. 1041	Eastman 910 Adhesive	Eastman 910 Adhesive & Hycar No. 1041
例数	5	3	3	8	3	3	3	6	10
接着力	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
組織反応	(軽 度)								
毒性	認められず								
膜形成能	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(卅)	(-)	(卅)
補強力	(-)	(卅)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(卅)
可撓性	(卅)	(-)	(卅)	(+)	(+)	(卅)	(卅)	(-)	(+)
弾力性	(卅)	(+)	(+)	(卅)	(卅)	(+)	(卅)	(-)	(卅)
耐組織液性	(卅)	(+)	(+)	(卅)	(卅)	(+)	(卅)	(-)	(卅)
接着速度	10数分	10数分	10数分	60分以上	60分以上	10数分	10数分	20分以上	10数分
判定	不可	良	不可	不可	不可	不可	不可	不可	良

第5-B表 2種の合成樹脂及び天然高分子物質を組合せて用いた実験結果

樹脂名	Saran latex & Araldite 820-AB	Polysol A-42 & Araldite 820-AB	Casein & Araldite 820-AB	Vinylol AMB & Araldite 820-AB
例数	5	3	8	6
接着力	(-)	(-)	(-)	(-)
組織反応	(軽度)			
毒性	認められず			
膜形成能	(+)	(+)	(+)	(+)
補強力	(-)	(-)	(-)	(-)
可撓性・弾力性	(+)	(+)	(+)	(+)
耐組織液性	(+)	(+)	(+)	(+)
接着速度	60分以上			
判定	不可			

第6表 Dutton, Selverstone & Ronis 及び Golden & Hanbery の結果を私の判定基準に従って評価したもの

品名	Self-curing, acrylic methylmethacrylate	Polyvinyl-polyvinylidene chloride copolymer (PVC) & Epoxy-polyamide(EP)	Natural hevea latex
発表者	Dutton (1956, 1959)	Selverstone & Ronis (1958)	Golden & Hanbery (1958)
接着力	(-)	(卍)	(卍)
組織反応	軽度		
毒性	認められず		
膜形成能	(卍)	(卍)	(卍)
補強力	(卍)	(卍)	?
可撓性・弾力性	(-)	(+)	
耐組織液性	(卍)	(卍)	(+)
接着速度	数分	約45分(40℃)	5分
判定	良	(良)	?

報告より、彼等の述べている性質を上述の“判定基準”より評価したものである。

以下これらの表に示した結果について説明すれば、

1) Toughron Rebase (polymethylmethacrylate: メタクリル酸エステル樹脂 $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\ | \\ \text{COOR} \end{array} \right]_n$

(R: アルキル基) の一種で、このメチルエステルが一般的に用いられる。単量体 (monomer) は

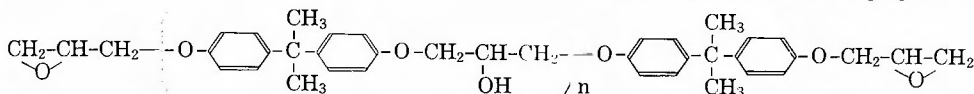
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOCH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=$ 沸点100.3℃, 比重 d_4^{20} : 0.936 の液体。重合体 (polymer) は白色粉末。触媒として各種

アミン及び過酸化ベンゾイル (BPO) が用いられる。Dutton の使用している self-curing acrylic, methylmethacrylate はこの樹脂であり、単量体と重合体を1:3の比で混合し、数分で重合 (polymerization) を完了する。出来た樹脂膜は無色透明で非常に固く、可撓性・弾力性に乏しい。本樹脂での結果は、Dutton の報告と大差なく、前述の可撓性・弾力性に乏しい事、及び組織接着性のない点より、判定「良」である。ただ Toughron Rebase は重合に際し、約90℃/cm³ 前後の重合熱を発生する点、Dutton の場合の46.1℃と可成りの差がある。これは多分触媒

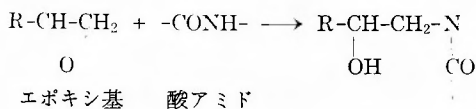
による差と思われる。

2) Saran-latex 及び Araldite 820-AB: Saran-latex を undercoating し、その上に Araldite 820-AB を coating したもの。

a) Saran-latex (vinylchloride-vinylidene-dichloride copolymer)は、塩化ビニル $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Cl}$ 、及び塩化ビニリデン $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Cl})-\text{Cl}$ なる2種の単量体からなる共重合体 (copolymer)。Selverstone & Ronis が epoxy-polyamide と共に用いているもので、これをラテックスの型で、artist's airbrush を用い undercoating している。元来ラテックスとは、本樹脂を例にとって説明すると、負に帯電した直径0.2 μ の樹脂微粒子を溶質とし、水を分散媒とする乳濁液 (emulsion) の事である。



上記の如き化学構造式を有するエポキシ樹脂は、接着剤として優秀な性質を有する縮合系合成樹脂。米国ではミサイル製造に、我国でも奈良薬師寺の“月光菩薩”の首の接着(1952)に用いられて有名となつた。上述の化学構造式より明かな如く、両端に存在するエポキシ基 $-\text{CH}-\text{CH}-$ 、真中にある水酸基 $-\text{OH}$ は反応性に富み、なかんずくエポキシ基は蛋白質との化学的結合も可能である(第10図)。硬化剤 (hardner) としては種



第10図 エポキシ樹脂と蛋白質の化学結合式

々の低分子アミン、及びポリアミド樹脂 $\text{H}_2\text{N}-\text{R}-$



等の高分子物質がある。即ち、Selverstone & Ronis の epoxy-polyamide とは、エポキシ樹脂の重合に硬化剤としてポリアミド樹脂を用いたものである。これによつて出来る樹脂膜の性質は、両者の混合比によつて異なり、ポリアミド樹脂 (Araldite 820-B 成分) が多くなる程、可撓性・弾力性が得られるが重合速度は遅延する。Selverstone & Ronis の場合 3 : 2、本実験では 3 : 2 ~ 3 : 1 重量比で両者を混合した。更に本実験では操作を容易にするため、「エビコートン」A 500 シンナー (田辺化学工業 K.K.) を 4-5g/6-10cc. の割合で加え粘度を調整した。

Silverstone & Ronis が、接着性の優秀な epoxy-polyamide を coating するに先立つて、本樹脂を undercoating したのは、多分、血管壁面の多孔性を利用して、ラテックス型の樹脂接着剤で投錨効果を高め、血管壁を均質なものとすべく行つたものと思われるが、ラテックスはその性質上耐水性に乏しく、且亦、本樹脂の分子構造より明かな如く、反応性に富んだ基を有せず蛋白質とは物理的に結合するのみで、これを undercoating するのは不適当である。但し、Selverstone & Ronis が報告する所によれば、組織接着性が優秀でこれを血管壁から剝離せんとすれば、外膜の剝脱をとまなうと云うが、これは製品による差と一概に云えない。多分初期接着性を問題にしているものと思われる。

b) Araldite 820-AB (epoxy-polyamide) :

本樹脂の組織接着性は比較的良好で、1週間後血管壁各所で接着していた。然し次の如き欠点、即ち、i) 接着速度が遅く、40~60分以上を要する事、ii) 出来た樹脂膜の収縮が強くなり、而も、iii) 表面に多数の小孔(第11図)を生ずるなどのため、全体として補強力を



第11図 Araldite 820-AB を coating した例。膜の収縮強く、膜面に多数の小孔を認める

有しない。但し、Araldite 820-AB は Selverstone & Ronis のものと同一製品でなく、それによる差が充分考えられる。

以上、Saran-latex と Araldite 820-AB を組合せた本法は、組織接着性、耐組織液性、補強力及び接着速度の点で不良であり、判定「不可」となる。

3) カゼイン: 牛乳から得られる蛋白質で、Golden & Hanbery が natural hevea latex として使用しているものである。本実験でのカゼイン接着

剤調合法は、アルカリ性単独配合法で、炭酸ソーダ水、及びアンモニア水をそれぞれ少量添加し、更に乳化剤として非イオン型界面活性剤を使用した。Golden & Hanberyによれば、補強力の点で疑問があるが、耐組織液性、組織接着性は良好である。然し本実験では、耐組織液性及び組織接着性不良であり、永久的補強力は望めない。結局判定「不可」である。これは、最近の接着界において、合成樹脂接着剤が天然高分子物質接着剤にとつて代つた理由の1つが、後者の耐水性不良の点であつた事からもうなずける。

4) Vinylol AMB: ベンゼンを溶剤としたアクリル酸エステル樹脂。 $\left[\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH} \\ | \\ \text{COOR} \end{array} \right]_n$ なる化学構造式を有し、単量体 $\text{CH}_2=\text{CHCOOR}$ の重合したもの。一般にアルキル基の大きさ、重合度の差によつて、出来る樹脂膜の性質は異つて来るが、概して云えば、可撓性・弾力性に富む、無色透明の膜を作る。

組織接着性はないが、血管壁と密に接合する。但し、可撓性・弾力性が非常に良好なため、かえつて補強力がなく、判定「不可」になる。

5) Vinylol SE(H): 酢酸エチルを溶剤とした酢酸ビニル樹脂。 $\left[\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH} \\ | \\ \text{COOCH}_3 \end{array} \right]_n$ なる化学構造式をもち、単量体 $\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ | \\ \text{O---COCH}_3 \end{array}$ (沸点72.5°C、比重 d_4^{20} : 0.934) の重合したもの。

出来た樹脂膜は固く、可撓性・弾力性なし。Toughron Rebase 同様、判定「良」である。

6) S-lex BH: ポリビニルアルコール $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ をアセタール化して作られるブチラール樹脂で、 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---CH---} \\ | \quad \quad | \quad \quad | \\ \text{O---CH---O} \quad \quad \text{OH} \quad \quad \text{OH} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$

なる化学構造式をもつ。可塑剤として BPBG。(ブチルフタルル・ブチルグリコレート)を使用した。

Vinylol AMB 同様、可撓性・弾力性が強く補強力を有しない。かかる欠点が可塑剤によるものとしても、なお組織接着性不良である。判定「不可」。

7) Araldite 820-AB, Araldite 880-AB: 共に epoxy-polyamide で、Araldite 820-ABについては既に述べた如くであるが、Araldite 880-ABも殆ど同様で、ただ無機の増量剤が添加されている関係上、接着速度が前者より更に遅くなる。判定共に「不可」。

8) Desmolon N: ポリエステルにジイソシアネートを加え、分子の巨大化と橋架けを行つて出来るウレタン系合成ゴムの前重合体 (prepolymer) で、これに Desmodur L (後述のポリイソシアネートの1種)、及び触媒として Desmorapid TTS (第3級アミン) を加えて重合させた。

Vinylol AMB, S-lex BH同様、可撓性・弾力性強く補強力に乏しい。又、接着速度も Vinylol AMBに比しやや遅れる様である。判定「不可」。

9) Hycar No. 1041: ブタジエン $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ とアクリロニトリル $\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ | \\ \text{CN} \end{array}$ の共重合物であるニトリルゴム (NBR) の一種。極性の強いシアノ基 $-\text{CN}$ を有するので、普通強い接着性を示す。

本実験では、Hycar No. 1041 (高ニトリルゴム) の10%ニトロメタン溶液として用いたが、Vinylol AMB 同様、可撓性・弾力性が強く補強力を有していない。判定「不可」。

試みに、第7表は、各種接着用ハイカーゴムの物理特性を示す。

10) Eastman 910 Adhesive: メチル・2-シアノ

第7表 各種接着剤用ハイカーゴムの物理特性

ハイカー号	結合ニトリル量	重合方式	老化防止剤	形状	比重	ムーニー値	溶液粘度** (CP)	
1001	高ニトリル (38~40%)	ホット	Age Rite Stalite*	塊状	1.00	85~115	(1001×225) < 2,500	
1041		コールド	〃	〃	〃	70~95	(1001×245) 2,500~3,000	
1051		〃	〃	〃	〃	70~95	< 5,000	
1002		ホット	〃	〃	〃	0.98	75~110	< 12,000
1042	中高ニトリル (32~34%)	コールド	非汚染型	〃	〃	70~95	< 20,000	
1052		〃	〃	〃	〃	45~70	< 10,000	
1432		〃	〃	〃	小片状	〃	70~95	< 15,000
1072		〃	〃	〃	塊状	1.00	12~62	< 8,500
1312		ホット	〃	〃	液状	0.98	—	—

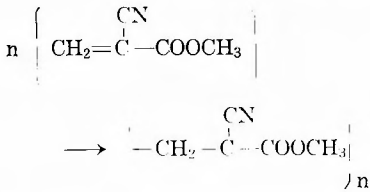
* Age Rite Stalite, Heptylated diphenyl amine

** 2.5% MEK 溶液の粘度を約25°CでLVF型ブルックフィールド粘度計, No. 4 スピンドル, 30 RPM で測定

第 8 表 純 Methyl 2-cyanoacrylate monomer, Eastman 910 Adhesive の物理的性質及び縮合した本接着剤

区 分	純シアノアクリレートモノマー	90%モノマー, 10%充填剤	縮合した接着剤
外 観	透明, 無色液体	不透明, 無色液体	軟化点 165°C
沸 点	48~49°C (2.5~2.7mm)	—	屈折率 ほぼガラスに等しい
粘 度	2.2CPS (25°C)	約 100CPS	誘電率 3.34 (1mc)
濃 度		1.11 g/cc	散逸函数 2.02 (1mc. %)
水中に於ける重合熱	10.05±0.2kg cal/mol		
引 火 点	—	82°C	
溶 解 度	—	ートロメタンに溶解	ヂメチルホルムアミドに溶解

アクリレート $\text{CH}_2=\overset{\text{CN}}{\text{C}}-\text{COOCH}_3$ を主成分とし、約10%の可塑剤・増粘剤が加えられたもの(第8表)。本接着剤は水分・脂肪の存在下においても、空気中の微量水分で迅速に重合し、強力なる接着性を示す(第12図, 第9表)。かかる点より外科学界への応用は、最



第12図 Methyl 2-cyanoacrylate monomer の重合反応

第 9 表 Eastman 910 Adhesive による各種材料の接着時間例

材 料	接 着 時 間
ガラスとガラス	10~30秒
木材と木材	3~8分
鋼鉄と鋼鉄	2~4分
アルミニウムとアルミニウム	2~4分

近特に注目されている。即ち、第60回日本外科学会において、木本教授より、血管、気管及び腸吻合口に本接着剤を使用した発言があり、以来吉村・稻生らにより、更に皮膚接着への応用が試みられている。又、Nathan et al. (1960) は、犬の大動脈を用い、血管縫合部補強、血管壁欠損部補填に、Carton et al. (1960), Kessler et al. (1960) らは、犬の総頸動脈で同様実験を試みている。

上記の諸報告及び本実験より、組織接着性の優秀な事が確認されたが、これを coating と云う方法で使用了場合、種々の欠点を有する。即ち、i) 本接着

剤の粘度(約100 cps)が小なるため、膜形成能が不良である。これは重合速度の迅速なる事と矛盾する様であるが、次の様な理由による。即ち、ある物を接着させるとき、常に極力薄く塗布し、理想的には単分子膜を作る事が要求される。その時接着力は最高となり、接着速度が迅速となる。然しこれを coating する場合、接着剤自身によつて出来る樹脂膜で補強するため、ある厚みが必要である。その結果、重合反応面が小さくなり、必然的に重合は遅延する。私は本剤を極めて薄い状態で coating するため、ニトロメタンに溶解して使用したが、可成り充分な厚さになるまで20分以上を要し。ii) 出来た樹脂膜は、可撓性・弾力性に乏しく、簡単に割れる(第13図)。iii) 更に検討を



第13図 Eastman 910 Adhesive を単独で coating した例。樹脂膜に輝裂がみられる

要するが、6例中2例において、樹脂膜は一部分を残して他の大部分が消失していた。これは本剤の耐組織液性不良によるものか、又、樹脂膜が薄く、可撓性・弾力性がないので輝裂を生じ吸収されたものか不明である。同様の事実は Nathan et al., Carton et al.

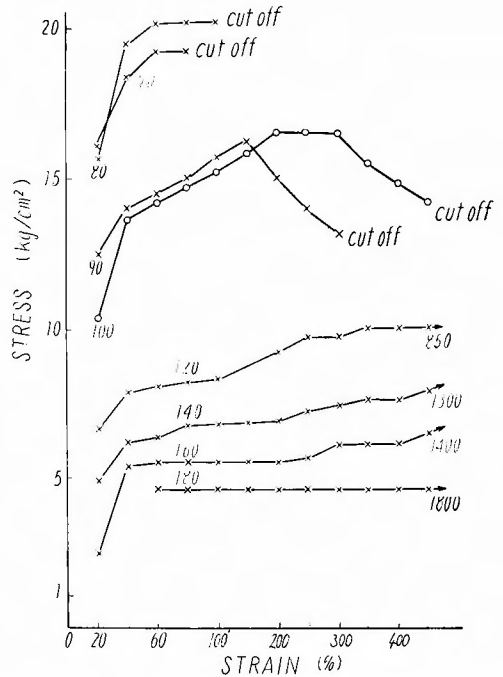
も観察している。判定「不可」である。

11) Eastman 910 Adhesive 及び Hycar No. 1041 のニトロメタン溶液： 以上のべた如く、1種類の合成樹脂(ゴム)及び後述の2種以上の合成樹脂の組合せでは、判定「優」, 即ち、皆での条件を満足するものは得られなかつた。そこで、組織接着性及び接着速度の点で断然優秀な Eastman 910 Adhesive を主体として、何か新しい性質をもつた試料を作ろうとした。それがこの配合試料である。

何故 Hycar No. 1041 のニトロメタン溶液を使用したかについて説明すれば、既に述べた如く、Eastman 910 Adhesive を脳動脈瘤の破裂予防及び補強に用いる時の欠点は、耐組織液性の問題を一応除外すれば、可撓性・弾力性及び膜形成能の不良にある。そこで、可撓性・弾力性が特徴であるゴム類を、弾力賦与剤及び増粘剤として blend する事にした。但し天然ゴムは耐老化性の点より使用せず、最初から合成ゴムを blend した。然し、一概に合成ゴムと云つても種類が多く、非常に極性の強い Eastman 910 Adhesive と相溶性のあるものと云う事になると、その分子構造に限られて来る。例えば、構成されるゴムの分子構造に極性基を有するものとしては、ネオプレン($\text{CR}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Cl})(\text{H}-\text{CH}_2-$), ニトリルゴム(NBR: 既述), 及びチオコール $\begin{matrix} \text{S} & \text{S} & \text{S} & \text{S} \\ | & | & | & | \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-) \end{matrix}$ などがあるが、チオコールは多硫化系合成ゴムで、上述の構造式の如く多量の硫黄を含んでいるから、それによる毒性が懸念され、且、機械的強度に乏しい、又、ネオプレンは機械的強度に強いが、ニトリルゴムに比べて極性が乏しい。従つて Eastman 910 Adhesive に対する相溶性より考慮すれば、ニトリルゴムの方が有利であると考えられる。又、Eastman 910 Adhesive の溶剤(本実験ではニトロメタンを使用)に対しては、ブチルゴム(IIR)及びスチレン系合成ゴム(SBR)などの無極性ゴムは不溶性であるが、極性ゴムであるニトリルゴムが可溶性である事は、上記極性の考えから当然である。そこで東洋ゴムK.K. より Hycar No. 1041 (高ニトリル), 及び Hycar No. 1312 (低ニトリル)の提供をうけ実験したが、ニトロメタンによく溶解する事が分つた。但し Hycar No. 1312 は、Eastman 910 Adhesive との相溶性が悪いので、もつぱら Hycar No. 1041 を使用した。

この様に、Eastman 910 Adhesive と Hycar No. 1041 が、ニトロメタンを共通溶媒として混合出来る事

が分つたが、種々の混合比による弾力性及び強度を調べるため、stress-strain curve (第14図) を求めた。



第14図 Hycar No. 1041 及び Eastman 910 Adhesive の配合試料の示す Stress-strain curve

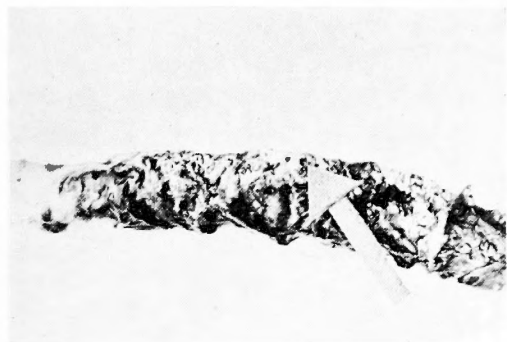
一般的に云えば、Eastman 910 Adhesive の量が増せば、可撓性・弾力性に乏しい強度の大なる膜が出来、反対に Hycar No. 1041 の量が増せば結果は逆になる。

本実験で使用した試料の配合比は、それぞれ 1 : 1 重量比で、Hycar No. 1041 は、10%ニトロメタン溶液として使用した。

既に表示(第5-A表)した如く、本試料での実験結果は期待に反する事となつた。即ち、膜形成容易、膜に可撓性・弾力性あり、接着速度も速く、耐組織液性良好であるこの試料が、初期接着力の低下は殆どみられないが、1週間後の接着は不良である。然しこれを一般的に評価すれば、判定「良」であり、これまでのいずれの合成樹脂(ゴム)より優秀である。

なお、第5表-Bに示した、Polysol A-12 (アクリル酸エステル樹脂のラテックス型接着剤)、casein 及

び Vinylol AMB をそれぞれ undercoating し、Araldite 820-AB と組合せて使用したものは、耐組織液性、可撓性・弾力性、及び補強力などの点で、既に述べた如き欠点を有するので、すべて判定「不可」である。第15図は、Vinylol AMB を undercoating



第15図 Vinylol AMB を undercoating し、更に Araldite 820-AB を coating した例。実験的動脈瘤は、術後11日目に破裂出血死した

し、更に Araldite 820-AB を coating しておいた例であるが、術後11日目に出血死した。

以上、15種の合成樹脂（ゴム）及び天然高分子物質での実験成績について述べたが、脳動脈瘤の破裂予防及び補強に用いるものとしては、皆ての条件を満足するものはなかった。

第4章 本実験で使用した、合成樹脂（ゴム）特殊配合試料

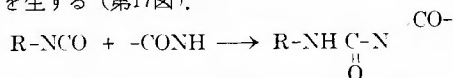
第1節 特 性

前章で述べた如く、Eastman 910 Adhesive に Hycar No. 1041 を blend する事により、組織接着性を除く皆ての条件を満足する試料を作り得た。然し、最終的に完全な脳動脈瘤補強物質を得るには、この配合試料に組織接着性を賦与する必要がある。即ち Hycar No. 1041 を blend して接着性が低下したのは、次の如き原因によるものと思われる。即ち、1) Hycar No. 1041 は Eastman 910 Adhesive と異り、水分の存在する面に対しては、接着性が極端に低下する。これは水に対して反応しないからである。2) Eastman 910 Adhesive と Hycar No. 1041 の間には、高分子による物理的なからみ合い以外の化学的な反応性（仮えば架橋）が考えられない。3) Hycar No. 1041 は、Eastman 910 Adhesive より極性が少く、

むしろ Eastman 910 Adhesive の軟化剤として作用するため、Hycar No. 1041 の混入により物理的接着性及び機械的強度が低下している等である。

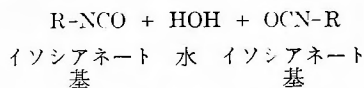
従つて、ここで接着性向上の面より考えられる事は、1) Hycar No. 1041 及び Eastman 910 Adhesive を相互に架橋（1次的もしくは2次的結合でもよい）し得る様な、第3の物質を更に添加する事。2) この物質は水に対しても反応性をもつ事。3) この物質は低分子であり、水分などの存在下に放置すれば重合体になる。更に、4) 蛋白質に対しても水分の存在下で反応（化学的）するなどの諸点を満足する物質の添加が必要である。この架橋反応がゴム分子間で起ると、接着性は勿論、弾力性その他の機械的強度も改良される。

そこで私は、上記諸条件を完全に満足さす物質を調査した結果、polyisocyanate を blend する事にした。即ち、polyisocyanate の有するイソシアネート基 $-N=CO$ は、広い範囲に亘つて活性水素をもつ化合物に対して強い化学反応性を有するので、かかる官能基をもつ化合物（組織）に対し、エポキシ基同様化学結合が可能である（第16図）。更に水と反応して遊離ガスを生ずる（第17図）。



イソシアネート 酸アミド
基

第16図 Polyisocyanate と蛋白質の化学結合式



第17図 Polyisocyanate と水の化学反応式

polyisocyanate（第10表）として、Desmodur R (TTI)、Desmodur T (TDI) 及び Desmodur L (Desmodur TH の毒性を更に少くしたもの) を使用したが、毒性及び重合速度等を考慮して、主に Desmodur T を用いた。Hycar No. 1041 に対する Desmodur T の混合比は 10-20% とし、普通ゴム架橋に用いる量よりもやや多量に加えた。それは合成ゴム間、及び合成ゴムと Eastman 910 Adhesive 間の架橋と同時に、蛋白質との化学結合を考慮したためである。

第2節 実験成績

第1項 予備実験成績

上述の如く、Eastman 910 Adhesive, Hycar No.

第10表 各種 Polyisocyanate. その学術名, 化学構造及び商品名

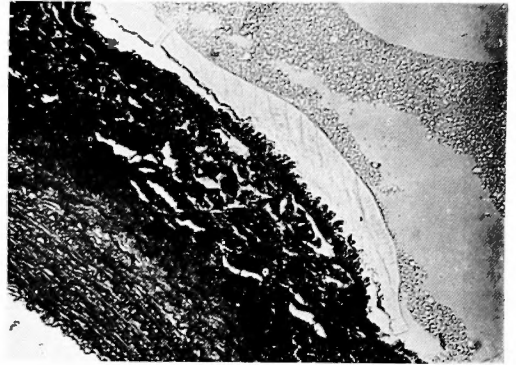
学術名〔略称〕	化学構造	商品名 Desmodur	融点 C	沸点
メチレン・ビス〔p-フェニレンジイソシアネート〕〔MDI〕		M	42	199/5mm
ヘキサメチレンジイソシアネートとヘキサントリオールの付加物		HH		
1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート その重合体		H O		130-132/14
2,4-トリレンジイソシアネートとプレントカテコールの付加物		TZ		
トルレンジイソシアネート〔TDI〕		T	21-33	124-126/18 129-133/18
1-クロロフェニルジイソシアネート		C		122-124/11
1,5-ナフチレンジイソシアネート		15	245-246	高真空昇華 130-132
チオジプロピルジイソシアネート		S		118/0.3-0.4
エチルベンゼン-2,3-ジイソシアネート		A		
2,4-トリレンジイソシアネート二量体		TT		
ヘキサントリオールとトリレンジイソシアネート付加物		TH		
4,4'-(1''トリフェニルメタントリイソシアネート)〔TTI〕		R	89-90	

1041 (10%ニトロメタン溶液) 及び Desmodur T を、10:10:1-2重量比で blend した試料につき、第3章・第2節で述べた実験方法で、これを成犬の総頸動脈に coating した。その結果は以下の如く優秀であった (第18図)。即ち、

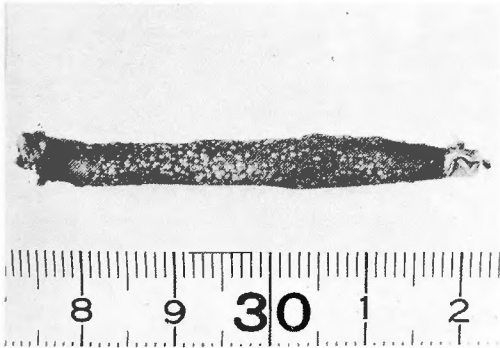
- 1) 組織接着性: 第19, 20 図に示す如く良好で、1週間後血管壁とよく接着していた。
- 2) 組織反応: 血管壁に変化はみられず、血管周囲に線維芽細胞の増殖、膠原線維が密にみられるが、結合織は癒痕状であり、最少限度の組織反応と云える (第21図)。又、脳皮質、脳内実質に対する炎症性浸潤はみられず、而もグリオーゼも認められない。ただ、蜘蛛膜下腔にリンパ球、大型喰食細胞を主とし、少数の分葉白血球の浸潤がみられる程度である (第22図)。
- 3) 毒性: 認められず。
- 4) 膜形成能: 粘度は比較的高いので、容易に膜を作り得る。但し、Desmodur T が水と反応して炭酸

ガスを放出するため (第17図)、膜に空泡を生ずる (第18図)。

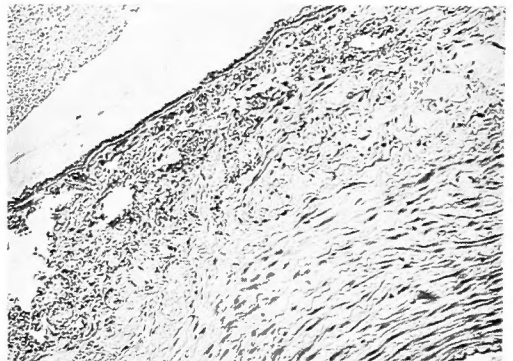
5) 強度: 既に図示 (第14図) した如く Desmodur T を加えない 2 者混合 (混合比 1:1 重量比) のもの



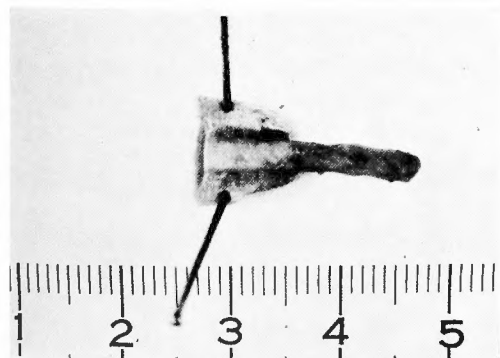
第20図 合成樹脂(ゴム)特殊配合試料 coating 後 7 日目の組織像、樹脂膜と血管外膜は密に接着している



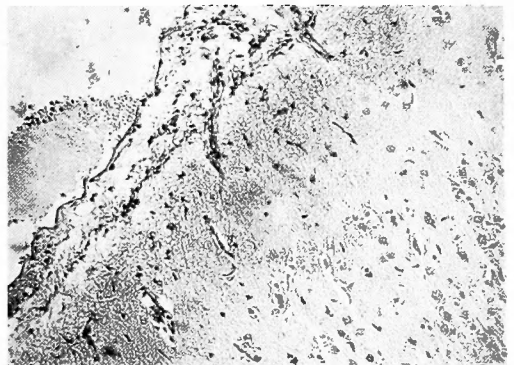
第18図 本実験で使用した合成樹脂(ゴム)特殊配合試料を coating し、術後 7 日目に摘出した例



第21図 合成樹脂(ゴム)特殊配合試料 coating 後 7 日目の血管壁組織像 (H・E 染色)



第19図 本実験で使用した合成樹脂(ゴム)特殊配合試料と血管外膜との接着 (48時間後摘出標本)



第22図 合成樹脂(ゴム)特殊配合試料による膜を大脳表面に挿入後 7 日目の大脳組織像 (H・E 染色)

で、300mmHg. の圧に耐えられる樹脂膜の厚さは、大体 0.04cm. で充分であるから、3者混合試料の場合この値以上の強さを示す。

6) 可撓性・弾力性：第14図に示した、stress-strain curve でも分る様に、Eastman 910 Adhesive と Hycar No. 1041 の混合比率で種々の値を示す。

7) 耐組織液性：4ヵ月後、何らの変化も認められなかった。

8) 接着速度：筆で薄く coating した場合、37°C 前後の熱風で瞬間的に乾燥し、かかる操作を繰返し充分な厚さ (0.04cm. 以上) の樹脂膜を作るには10数分

程度で充分である。勿論 coating して乾燥すれば、樹脂膜を形成するのでリコールによつて流れ去らない。

9) 消毒・保管：本試料の各成分に何らの操作も加えず、T.G.C. 培地で培養試験を試みたが、菌の発育は認められなかった。即ち、何らの操作も要せず無菌である。又、保管に関しては、脱水操作を行つたニトロメタンに3者を blend し、乾燥窒素ガスで置換した褐色アンプルに封入、氷室に保存する。

以上、本試料は、脳動脈瘤破裂予防及び補強に用いる合成樹脂(ゴム)の条件、皆てを満足し、判定「優」である(第11表)。

第11表 Eastman 910 Adhesive, Hycar No. 1041 及び Desmodur T 配合例の実験成績

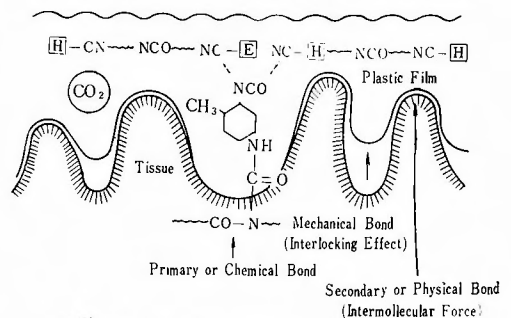
樹脂名	Eastman 910 Adhesive	Eastman 910 Adhesive & Hycar No. 1041	Eastman 910 Adhesive, Hycar No. 1041 & Desmodur T
例 数	6	10	19
接着力	(+)	(-)	(+)
組織反応	極めて軽度		
毒性	認められず		
膜形成能	(-)	(卅)	(卅)
補強力	(+)	(卅)	(卅)
可撓性・弾力性	(-)	(+)	(+)
耐組織液性	(-)	(卅)	(卅)
接着速度	20分以上	10数分	10数分
判定	不可	良	優

第2項 接着理論

ここで、判定「優」なる本試料の実験結果に対し、接着の理論的根拠について考えてみる。

既に述べた如く、methyl 2-cyanoacrylate monomer 及び nitrile rubber は、共にシアノ基-CNを有しているが、この様に両者間に共通の基(radical)があれば、両者間の相溶性(compatibility)が高められる。即ちよく混り合う。更に、物理的に良く混り合った methyl 2-cyanoacrylate monomer と nitrile rubber が共有する-CN基に対し、Desmodur Tの有する-N=C=O基が化学的に結合するようで(この反応は新反応であるが、多分縮合反応で進むものと考えられる。即ち、3種類の合成樹脂(ゴム)は、ただ単に物理的(相溶性)に blend されるのみならず、化学的(-CN基と-N=C=O基の縮合反応)に結合するわけ

である。一方この様にして出来た樹脂膜は、再びDesmodur Tを介して蛋白質と化学的に結合する。この結合様式を模式的に示せば、第23図の如くである。



第23図 合成樹脂(ゴム)特殊配合試料と組織間の接着模式図(予想図)

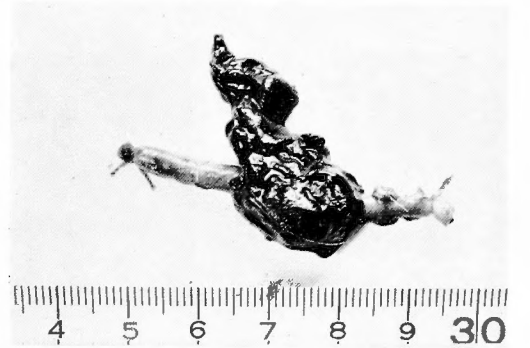
第3項 本実験

成犬(雑種:8-14kg.)19頭を用い、第2章で述べた実験方法に従つて、総頸動脈に実験的動脈瘤を作成し、本章・第1項で述べた如き操作に従つて本試料をcoatingした。術後1~2ヵ月間観察したが実験的動脈瘤の破裂出血死は認められなかつた。更に破裂を確かなものにするため、10例に於て、術後15日目に内膜よりscratchingして破裂を起してみたが、出血は起らなかつた。

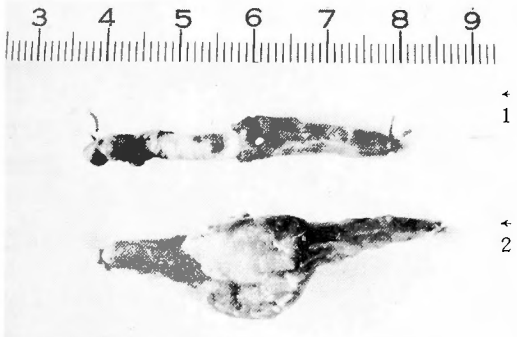
対象として、筋肉片及びゼラチン・スポンジで補強を試みた。即ち、頸部筋肉片で補強した場合、5例中2例では、2週間後も血管壁と密着し(第24図)、内膜より破裂を起しても出血は認められなかつた(第25図)。然し残り3例では、壊死、又は吸収(第26図)された。これは、脳内に挿入された筋肉片の運命を組織学的に検索した Dencker & Flyger (1960)の結果と類似する。更に、ゼラチン・スポンジで補強を試みた5例では、全例吸収された(第24, 26図)。第27図はゼラチン・スポンジで補強を試みたが、術後14日目に破裂出血死したものである。



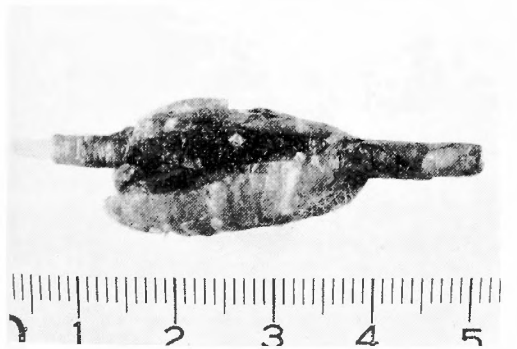
第26図 ゼラチン・スポンジ(1)及び筋肉片(2)で補強した例、共に吸収された



第27図 ゼラチン・スポンジで補強後14日目に破裂出血死した例



第24図 ゼラチン・スポンジ(1)及び筋肉片(2)で補強した例(術後7日目摘出)



第25図 筋肉片で補強後7日目に、内膜よりscratchingし破裂を起させたが、出血がみられなかつた例

以上の本実験及び対象実験成績は第12表に示したが、筋肉片又はゼラチン・スポンジによつては、脳動脈瘤破裂予防の目的は完全には達せられず、本実験に使用した合成樹脂(ゴム)特殊配合試料のみ、判定「優」であり、満足すべきものである。

第3節 臨床成績

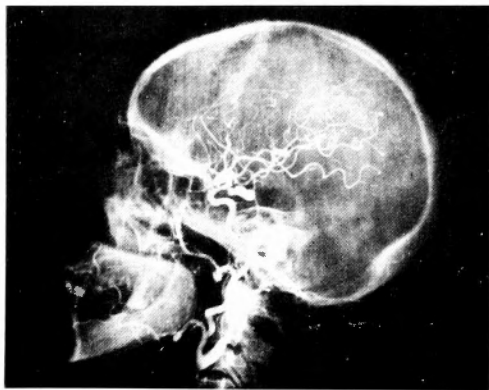
上述の如く、私は皆ての条件を満足する合成樹脂(ゴム)特殊配合試料を作り得たので、臨床的にこれを使用し、現在までのところ2例の使用経験ではあるが、共に満足すべき結果を得ている。

第1例: 福〇須〇子, 51才の主婦。家族歴及び既往

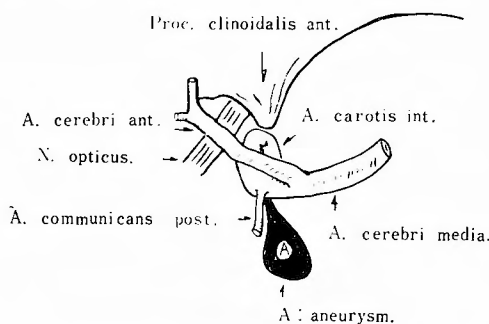
第12表 我々の試料、筋肉片及びゼラチン・スポンジを用いた時の動脈瘤破裂予防及び補強に関する比較

	例数	成功例数
我々の試料	19	19
筋肉片	5	2
ゼラチン・スポンジ	5	0

歴に特記すべきものなし。現在症：昭和35年7月28日、突然激しい頭痛発作、嘔吐、全身硬直痙攣あり、意識不明となる。以来同様発作が6回あり、同年12月23日、蜘蛛膜下出血の診断で、京大第1外科に入院した。入院時、精神症状強く妄想が著明である。脳脊髄液検査では、初圧 190mmH₂O、水様透明で赤血球は認められない。神経症状としては、右側III、VI、脳神経鈍麻、記憶及び注意力障害、指力障害、無関心等の前々頭域障害症状、及び左側バビンスキー、ロソリモー、及びメンデル・ベヒテロウ氏反射陽性である。脳血管写により、右側内頸動脈の後交通動脈分岐部に著明な囊状動脈瘤(第28図)を認めたので、12月28日、低体温麻酔下に開頭術を施行した。第29図に示



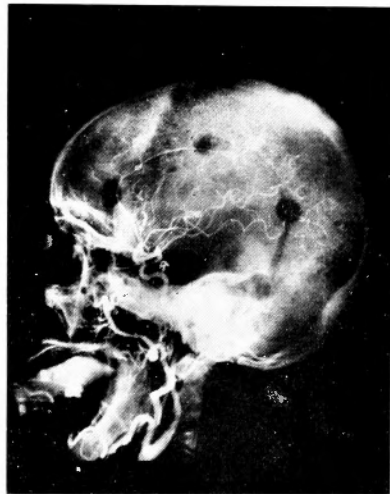
第28図 臨床例・第1例の術前脳血管写



第29図 臨床例・第1例の手術所見

す如く、右側内頸動脈の後交通動脈分岐部に、脳血管写で予想されたより大きく、指頭大の囊状動脈瘤あり。柄部で clipping を行い、更に動脈瘤の全切除を試みたところ出血を来したので、clip で止血をはかると同時に、補強の意味で、動脈瘤、後交通動脈及び内頸動脈に亘つて、該合成樹脂(ゴム)特殊配合試料を

coating し、手術を終へた。術後経過良好で、昭和36年2月1日(術後36日目)に行つた脳血管写では、動脈瘤は消失(第30図)し、2月26日(術後61日目)、軽快退院した。

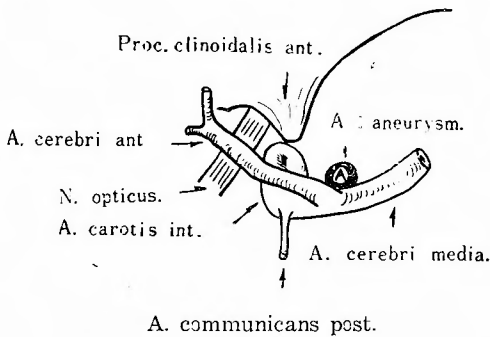


第30図 臨床例・第1例の術後脳血管写

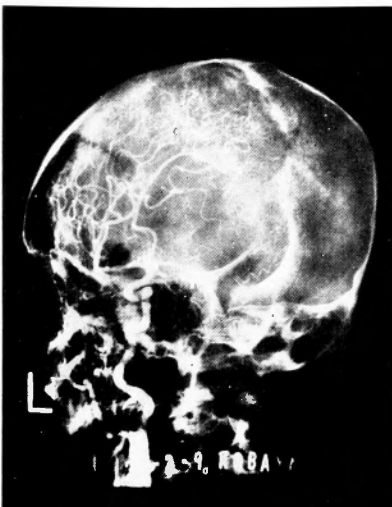
第2例：小○貞○，58才の主婦。家族歴及び既往歴に特記すべきものなし。現在症：昭和35年12月8日、午前3時頃、仕事を終え就床せんとした時、突然激しい頭痛、嘔吐あり、意識不明となる。某医より脳脊髄液検査をうけ、脳脊髄液の血性なる事より蜘蛛膜下出血と診断された。絶対安静と止血剤の投与をうけ、漸次回復に向つていたが、12月25日、再び同様発作あり。昭和36年1月25日、京大第1外科に入院した。入院時神経症状としては、思考力障害、両側上肢深部反射亢進、両側ホフマン、トレムネル氏反射陽性であつた。脳脊髄液検査では、初圧 50mmH₂O、水様透明であるが、顕微鏡的検査で多数の陳旧性赤血球を認めた。脳血管写により、左側内頸動脈の前大脳動脈と、中大脳動脈の分岐部に囊状動脈瘤(第31図)を認めたので、2月8日、低体温麻酔下に開頭術を施行した。第32図に示す如く、左側前大脳動脈及び中大脳動脈分岐部で、後上方に向つて存在し、周囲との癒着強く、剝離せんとするも出血し、柄部での clipping を充分に行い得なかつたので、動脈瘤周囲に該合成樹脂(ゴム)特殊配合試料の coating を行い補強した。術後経過良好で、3月9日(術後30日目)に行つた脳血管写(第33図)では、動脈瘤は依然存在するも、術前に比し、約1/2の大きさで壁は平滑となつていた。3月13



第31図 臨床例・第2例の術前脳血管写



第32図 臨床例・第2例の手術所見



第33図 臨床例・第2例の術後脳血管写

日(術後34日目), 軽快退院した。

第5章 要 約

脳動脈瘤の破裂予防及び補強に合成樹脂又は天然高分子物質を用いんとする試みは, Dutton, Selverstone & Ronis, 及び Golden & Hanbery らによつてなされている。然し, 彼等の使用している補強物質も, 組織接着性, 接着速度, 耐組織液性及び物理的性質の点で, 満足すべきものとは云い難い。

そこで本実験では, 先ず一定時日後任意に破裂する動脈瘤を, 犬の総頸動脈で実験的に作成し, これを用いて種々の合成樹脂(ゴム)及び天然高分子物質の補強力その他について検討した。

1) 実験的動脈瘤の作成及び破裂: 雑種成犬37頭を用い, nembutal 麻酔後総頸動脈を露出。血流遮断を行つた部分に, 先端を spoon-like にした注射針を挿入し scratching すれば, 内膜及び中膜は破壊され, 該血管より45%拡張せる動脈瘤を即座に作り得る。更に該動脈瘤外膜下に, 10-20mg. nitrogen mustard 水溶液 0.06-0.08cc 注入すれば, 術後8-14日後自然に破裂出血死する。但し, 実験に使用した総頸動脈の平均直径は 0.28cm. で, 平均内膜損傷面積は 0.22cm². (内膜半周に亘り0.5cm. の scratching) であり, 全例血栓閉塞を認めなかつた。

2) 合成樹脂(ゴム) 選択条件及び判定基準: 本実験では, 合成樹脂(ゴム)の選択に当り, 以下の如き諸条件を満足する補強物質を目標とした。即ち, i) 組織接着性がある事。然し永久的接着は期待せず, 1週間後の接着性を問題にした。ii) 血管, 脳神経組織に対し, 組織反応が軽度である事, iii) 局所的, 全身的に毒性を有しない事, iv) 一定の強度を有し, 一定の厚さで 300mmHg. の圧に耐えられる事, v) ある程度搏動を吸収する可撓性・弾力性をもつ事, vi) 組織内で吸収されずに存在する事, vii) 37°C前後で, 数分から10数分で指触乾燥する事, viii) 10数分以内で一定の強さの膜を作り得る事, ix) 消毒を必要とせず, 保管が簡単である事などである(第1表)。

以上の諸条件を考慮し, 実際面より合成樹脂(ゴム)を評価するための判定基準を作つた。即ち, i) 優: 上記諸条件皆てを満足するもの。ii) 良: 組織接着性なく, 樹脂膜に可撓性・弾力性なきもの。iii) 可: 「良」のうち指触乾燥に20分以上を要するもの。iv) 不可: 補強力, 耐組織液性なく, 又, 指触乾燥に60分以上を要するもの。

3) 各種合成樹脂(ゴム)及び天然高分子物質の組織接着性その他について。本実験では、11種類の合成樹脂(ゴム)及び天然高分子物質を使用し、15種類の組合せて実験を行った。即ち、i) Toughron Rebase: これは Dutton の使用せる樹脂と同種のもの。組織接着力、可撓性・弾力性なく、判定「良」。但し Dutton は、結紮又は clipping が出来ないか、技術的に困難な前交通動脈の動脈瘤 9 例、及び中大脳動脈の動脈瘤 8 例、計 17 例に補強を試み再出血を認めていない。ii) Saran-latex 及び Araldite 820-AB: Silverstone & Ronis と同種実験であるが、実験成績に可成りの差がある。a) 本実験の場合: Saran-latex に組織接着性、耐組織液性なく、Araldite 820-AB は収縮強度で、膜面に多数の小孔を生じ補強力なし。指触乾燥に 60 分以上を要し、判定「不可」。b) Silverstone & Ronis の場合: vinylchloride-vinylidenedichloride copolymer のラテックスに組織接着性、耐組織液性あり、epoxy-polyamide は 10 C, 45 分で指触乾燥する。判定基準に該当する項はないが指触乾燥に 45 分を要する点より、判定「良」。この両者間の差は、同一製品でないためのものか、又は評価基準の差によるものかは不明であるが、vinylchloride-vinylidenedichloride copolymer のラテックスは、その分子構造より組織との化学結合は考えられず、而もラテックス共通の耐水性に乏しい点などからすれば、本実験結果の方が正しいのでないかと思われる。iii) casein: Golden & Hanbery の使用している natural hevea latex である。組織接着性及び耐組織液性不良という本実験成績と、Golden & Hanbery の組織接着性及び耐組織液性良好と云う報告との差は、評価基準の差によるものと思われ、何れにしても耐水性の不良な本物質が、長期に亘つて脳動脈瘤を補強するものとは考え難い。判定「不可」。iv) Vinylol AMB: 可撓性・弾力性強度なため補強力なし。判定「不可」。v) Vinylol SE(H): Toughron Rebase 同様の実験成績であるが、溶剤を含む点で劣っている。判定「良」。vi) S-lex BH: Vinylol AMB 同様、可撓性・弾力性強く補強力なし。判定「不可」。vii) Araldite 820-AB, viii) Araldite 880-AB: 共に接着速度が遅く、而も樹脂膜の収縮強く、膜面に多数の小孔を生じ、補強力なし。判定「不可」。ix) Desmolin N. x) Hycar No. 1041: Vinylol AMB 同様、可撓性・弾力性強く補強力なし。判定「不可」。xi) Eastman 910 Adhesive: 組織接着性、接着速度良好で、今迄に得られなかった特徴を有する

が、膜形成悪く、耐組織液性にも乏しい様である。判定「不可」。xii) Eastman 910 Adhesive と Hycar No. 1041 のニトロメタン溶液を blend したものの: 組織接着性を除く皆での条件を満足し、判定「良」の内、最も好ましいもの。xiii) Polysol A-12 を undercoating し、Araldite 820-AB を coating したものの、xiv) casein 及び Araldite 820-AB, 及び xv) Vinylol AMB 及び Araldite 820-AB を組合せたもの: Polysol A-12, casein は耐組織液性に乏しく、Vinylol AMB は可撓性・弾力性強く、共に補強力なし。Araldite 820-AB で更に coating したが、既述の如く補強力なし。判定「不可」。

4) 本実験で使用した合成樹脂(ゴム)特殊配合試料: 上述の如く、計 15 種の組合せを作り、実験的動脈瘤の補強を試みたが、満足なものは得られなかった。そこで、現在ある合成樹脂(ゴム)を単独又は各種組合せで使用するのではなく、これらを配合する事により、特殊な性質を有する試料を作成せんとした。即ち、前述の Eastman 910 Adhesive 及び Hycar No. 1041 の配合試料に、組織接着性を賦与する事が考えられる。そこで Eastman 910 Adhesive の有する組織接着性の低下した原因を追求し、i) Hycar No. 1041 が水分の存在する面で接着性が極端に低下する事、ii) 両者間には、物理的なからみ合い以外、化学的結合が考えられない事、iii) Hycar No. 1041 は、Eastman 910 Adhesive に比べ極性が低く、軟化剤として作用するため、Eastman 910 Adhesive の物理的接着性及び機械的強度を低下させる事などを考え、この配合試料の接着性を高めるため、i) 両者間を相互に架橋する第 3 の物質の添加が必要である事、ii) 添加物質は低分子で、水とも反応して重合体を作る事、更に iii) 水分の存在下に、蛋白質と反応(化学的)するものでなければならぬ。かかる物質を調査し、この条件を満足するものとして、Desmodur T を選択し、Eastman 910 Adhesive, Hycar No. 1041 及び Desmodur T の 3 者配合試料を作った。

5) 実験成績: 先ず本試料の組織接着性について予備実験し、1 週間後、組織接着性が良好である事を確認し、成犬 19 頭を用い、実験的動脈瘤の破裂予防を試みた。結果は満足すべきもので、全例において、1-2 ヶ月後全く元気であった。更に筋肉片での補強 5 例、及びゼラチン・スポンジでの補強 5 例を試みたが、前者の場合 3 例に壊死又は吸収、後者では全例吸収され、実験的動脈瘤は破裂を起し出血死した。

6) 臨床成績: 右側内頸動脈の後交通動脈分岐部, 及び左側内頸動脈の前大脳動脈と中大脳動脈分岐部における囊状動脈瘤に対し, 低体温麻酔下に clipping を行い, 更に補強の意味で, 該合成樹脂(ゴム)特殊配合試料を coating した。術後経過良好で, 共に軽快退院したが, 効果の分析は今後多数の症例にまたねばならぬ。

以上, 本実験において, 脳動脈瘤の破裂予防及び補強物質としての条件を皆で満足する合成樹脂(ゴム)特殊配合試料を作成し得たが, 現在の目覚ましい高分子化学の発展からすれば, 更に新しい性質を有する合成樹脂接着剤の発明, 発見は充分期待出来, 従つて更に進んだ補強物質の出現は, 全く時間の問題であるかも知れない。

本研究には半田肇講師, 京大工学部古川淳二教授, 山下晋一先生, 東洋ゴムK.K. 岡本弘氏, 吉富製菓K.K. より多大の御助言, 御協力を戴いた。ここに厚く感謝の意を表す。又, 実験に協力戴いた教室の石川進医学博士, 大学院学生半田讓二, 三沢郁夫, 吉田耕造, 工学部大学院学生山本隆造, 修士課程小谷悌三の諸氏に深謝する。尚本研究には文部省試験研究費の補助を得た。

文 献

- 1) 荒木千里: 脳の血管性疾患の外科的治療法, 西海医報, **145**, 1-4, 1960.
- 2) 荒木千里: 脳の血管性疾患の外科的治療法, 北野病院紀要, **6**, 11-18, 1960.
- 3) 荒木千里他: 脳外科俯瞰, 日本臨床, **19**, 168-182, 1961.
- 4) Bering, E. A., Jr., McLaurin, R.L., Lloyd, J.B., & Ingraham, F.D.: The production of tumors in rats by the implantation of pure polyethylene, *Cancer Res.*, **15**, 300-301, 1955.
- 5) Black, S.P., & German, W.J.: Observations on the relationship between the volume and the size of the orifice of experimental aneurysms, *J. Neurosurg.*, **17**, 984-990, 1960.
- 6) Carton, C.A., Kessler, L.A., Seidenberg, B., & Hurwitt, E.S.: Experimental studies in surgery of small blood vessels: II. Patching of arteriotomy using a plastic adhesive, *J. Neurosurg.*, **18**, 188-194, 1961.
- 7) Deaton, H.L., & Anlyan, W.G.: A study of experimental methods for producing thrombosis in small arteries, *Surg. Gynec. & Obst.*, **111**, 131-134, 1960.
- 8) Dencker, H., & Flyger, G.: The histologi-

- cal reaction of hampered muscle applied to the brain (With special reference to the "wrapping" of arterial cerebral aneurysms), *Acta. Cirur. Scand.*, **118**, 178-183, 1960.
- 9) Dutton, J.E.M.: Intracranial aneurysms. A new method of surgical treatment, *Brit. M. J.*, **2**, 585-586, 1956.
- 10) Dutton, J.E.M.: Acrylic investment of intracranial aneurysms, *Brit. M.J.*, **2**, 597-602, 1959.
- 11) German, W.J., & Black, S.P.W.: Experimental production of carotid aneurysms, *New Engl. J. Med.*, **250**, 104-106, 1954.
- 12) Golden, J.B. & Hanbery, J.W.: Reaction of dog artery and brain to latex, *Arch. Surg.*, **88**, 974, 1958.
- 13) Halsted, W.S.: *Surgical Papers. Vol. 1.* Edited by W.C. Burket. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1924, Pp. 469-475.
- 14) Holman, E.F.: *New concepts in surgery of the vascular system*, Charles C Thomas, Springfield Ill., 1955.
- 15) 半田 肇: 脳血管障害の外科的治療, 最新医学, **14**, 2673-2686, 1959.
- 16) 半田 肇他: 脳血管性障害に対する外科手術法, 手術, **14**, 897-911, 1960.
- 17) 稲生綱政他: 接着剤の外科的応用, 高分子, **10**, 347-351, 1961.
- 18) 金丸 競: 接着及び接着剤, 誠文堂新光社, 東京, 1957.
- 19) 金丸 競他: 接着-理論と応用, 高分子学会, 1959.
- 20) Kessler, L.A. & Carton, C.A.: Experimental studies in surgery of small blood vessels with the use of plastic adhesive: III. Preventions of aneurysmal dilatation, *Surg. Forum*, **11**, 403-404, 1960.
- 21) 木本誠二: 日外会誌, **61**, 882-884, 1960.
- 22) 黄 慶雲: 接着と接着剤, 接着, vol. 1-3, 1957-1959.
- 23) Laskin, D.M., Robinson, I.B., & Weinmann, J.P.: Experimental production of sarcomas by methyl methacrylate implants, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **87**, 329-332, 1954.
- 24) McCune, W.S., Samadi, A., & Blades, B.: Experimental aneurysms, *Ann. Surg.*, **138**, 216-218, 1953.
- 25) Nathan, H.S., Nachlas, M.M., Solomon, R. D., Halpern B.D., & Seligman, A. M.: Non-suture closure of arterial incisions using a rapidly-polymerizing adhesive, *Ann. Surg.*, **152**, 648-659, 1960.
- 26) Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E. T., &

- Stout, A.P. : Sarcomas induced in rodents by imbedding various plastic films, Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., **79**, 366-369, 1952.
- 27) Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E. T., Danishefsky, I., Stout, A. P., & Eirich, F. R. : Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals, Cancer Res., **15**, 333-340, 1955.
- 28) Selverstone, B. & Ronis, N. : Coating and Reinforcement of intracranial aneurysms with synthetic resins, Bull. Tufts-New England M Center, **4**, 8-12, 1958.
- 29) Smith, S. : Studies in experimental vascular surgery, Surgery, **18**, 627-643, 1945
- 30) Sodeman, W. A. : Pathologic Physiology : Mechanism of Disease, W.B. Saunders Co., 1956.
- 31) Winternitz, M.D., Thomas, R. M., & LeCompte, P. M. : The biology of arteriosclerosis. Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1938.
- 32) 吉村敬三他 : 外科的接着剤の研究 -第1報-, 最新医学, **15**, 2922-2927, 1960.
- 33) 岩橋 勳 : 血栓並びに動脈瘤形成に関する実験的研究, 名古屋医学, **69**, 1091-1111, 1955.