

腹腔内癒着防止に関する実験的研究

順天堂大学医学部第2外科教室 (主任：田中憲二 教授)

間 狩 孝

〔原稿受付 昭和34年8月5日〕

THE EXPERIMENTAL STUDY ON PREVENTION OF THE INTRA-PERITONEAL ADHESION

by

TAKASHI MAKARI

From the 2nd Surgical Department, Juntendo University, School of Medicine
(Director : prof. Dr. KENJI TANAKA)

Prevention of the intra-peritoneal adhesion was studied experimentally using rabbit. The abdominal conditions were macroscopically observed through the resin window and microscopically examined.

When 1/1000 physiological saline solution of Nitrogen Mustard N-Oxide was infused into the abdominal cavity (20 mg/kg), the decrease of fibrous element and the inhibition of proliferation of fibroblasten were observed.

When the Hirudoid was applied on the injured intestinal serosa, proliferation of fibroblasten decreased markedly without irritation to the serosa and inhibitory action to the intestinal motility.

Two drugs mentioned above was useful to prevent the intraperitoneal adhesion. Hyaluronidase, Adona, Rutin, P. S. P. and A. C. T. H. were not suitable to prevent the adhesion.

目 次

第I章 緒 言

第II章 実験方法

第III章 実験成績

A 対照実験

B 本 実 験

1 Nitrogen Mustard N-Oxide

a 対照実験

b 本 実 験

2 ADONA. Rutin

a ADONA 使用群

b Rutin 使用群

3 P. S. P.

4 Hyaluronidase

a 対照実験

b 本 実 験

1) Hyaluronidase 溶液注入

2) Hyaluronidase 未撒布

3) Hyaluronidase 溶液隔日注入

5 ACTH

a 腹腔内注入時の効果

b 筋肉注射時の効果

6 Hirudoid

第IV章 総括及び考察

第V章 結 語

第Ⅰ章 緒 言

術後における腹腔内癒着の問題は、外科学上極めて重要な意義を有するものであり、腹腔内手術後に種々なる癒着をみることは、外科医の日常しばしば経験するところである。しかしこれらの癒着は炎症の拡大を阻止する意味においては、極めて重要な意義を有するものであるが、これが原因となつて閉塞性乃至絞扼性イレウスを惹起し、手術を必要とすることが少なくない。従つてこの癒着防止の問題は外科医の関心事であり、古くから多数の研究報告がなされて来た。さきに教室の菅野は種々の薬物の腹腔内使用の研究を行い、また麻生も諸種薬物の腹腔内癒着防止に関する実験的研究を行つてこれを報告した。近時更に種々なる新しい薬剤が腹腔内癒着防止剤として使用される傾向にあるが、著者は腹窓家兎を使用し、各種薬剤を用い、腹窓を通じて癒着発生の状態及び腸運動を観察し、更に組織学的検索を行なつたのでその結果を報告する。

第Ⅱ章 実験方法

- 1) 体重 2kg前後の成熟家兎を用い、合成樹脂腹窓を家兎腹部の中央部に型の如く装着した。
- 2) 各実験は家兎に腹窓装着後約 1 週間経過を観察し、装着手術による感染及び炎症々状もなく、胃腸運動の正常に回復したことを確認せるものを使用した。
- 3) 腹窓家兎に対し局麻下に腹窓に沿うて側腹部より開腹し、盲腸及びそれに相接する上行結腸を牽出し、その漿膜に刺戟を与えた。刺戟方法はガーゼ片にて軽く溢血を来す程度に摩擦する機械的刺戟と、2%ヨードチンキを塗布する化学的刺戟を同時に同一個所に実施し、癒着防止剤は刺戟個所に注入或は塗布した。

第Ⅲ章 実験成績

A 対照実験
前記の如き癒着起因操作を施行し、癒着発生の状態を観察するに、線維素は10~30分後に析出され、24時間後には線維素性癒着が腸管相互間に形成され、2~3日後には全例において膜様癒着の形成を認めた。特に腸運動の抑制されている例においては癒着は早期に形成され、その程度も強い。
次に、かかる例における組織学的所見は、第1表に示す如く、漿膜の肥厚ならびに結合繊化は比較的著明で、一部に剝離も認められた。漿膜下織の充満血、出



図1 癒着起因操作7日後

第1表 組織学的所見 (対称)

家兎番号	組織像	漿膜		漿膜下層						筋層		癒着
		増殖	剝離	充満	浮腫	細胞多核白血球	浸潤巨細胞	異線維母細胞	線維結合組織増殖	結合組織浸潤		
201	++	++	++	++	+	++	±	—	++	++	++	++
202	++	±	++	++	±	+	—	—	++	++	±	++
203	++	±	±	±	±	+	—	—	++	++	±	++
204	++	++	±	±	±	++	±	—	++	++	+	++
205	++	++	++	++	+	++	±	±	++	++	+	++

(癒着起因操作第7~10日目)

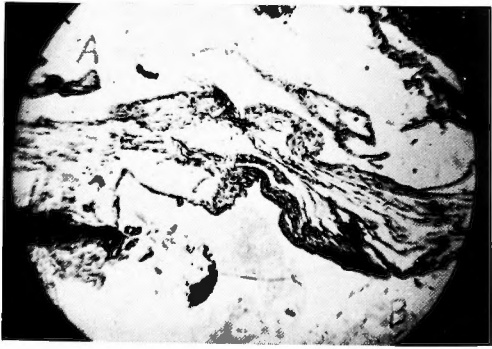


図2 癒着部の全景 A……盲腸側 B……結腸側

血は軽度であるが、浮腫、細胞浸潤等の炎症々状が強く、線維素、線維母細胞、結合組織増生もまた著明に認められる。又筋層には出血、細胞浸潤が比較的強く認められた。

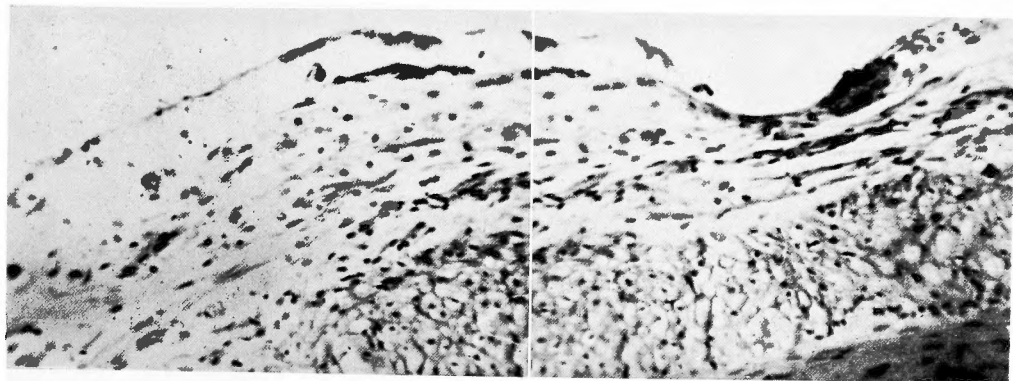


図3 漿膜下織の肥厚，結合織化，小円形細胞の浸潤（癒着起因操作 第7日目，No. 204）

B 本実験

実験に使用した薬剤は次の如きものである。

- a. Nitrogen Mustard N-Oxide
- b. ADONA
- c. Rutin
- d. P. S. P. (Pyrimidine penicillin G Surgical powder)
- e. Hyaluronidase
- f. A. C. T. H.
- g. Hirudoid

1. Nitrogen Mustard N-Oxide

1946年 Gelman & Philip により Nitrogen Mustard の基礎的研究が行なわれて以来，これに関する研究も幾多報告されている。元来，Nitrogen Mustard は制癌剤として使用されて来たが，1951年山田氏は Nitrogen Mustard の局所的応用と題して Nitrogen Mustard が線維母細胞の増殖を抑制して癒痕の縮小並びに癒痕ケロイドに有効なることを報告し，更に腹腔内癒着の組織学的本態が，一般創傷治癒と同様

に考えられるところから，Nitrogen Mustard 及び Nitrogen Mustard N-Oxide を用いれば腹腔内癒着を防止することも可能と考え，これに関する実験を施行し良好なる結果を得たと報告している。著者も Nitrogen Mustard N-Oxide 1000倍生食水溶液を 5 mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg に分けて使用したがその成績は次の如くである。

a. 対照実験

無操作の腹窓家兎に上記溶液を注入し，Nitrogen Mustard N-Oxide の腸管漿膜及び腸運動に及ぼす影響を観察するに第2表の如く，注入直後腸運動特に大腸運動は全例において抑制されるが，その程度は軽く回復も一般に早い。漿膜には軽度の充血を来しているが，出血は認められなかつた。線維素は全例において析出されたが軽度であり，24時間後には線維素性癒着の形成を来し，一部に膜様癒着の形成を認めたものもあるが，全般には癒着の発生はほとんど認められなかつた。20mg/kg 注入群は 5mg/kg, 10mg/kg 注入群に比して癒着の程度は遙かに軽度である。

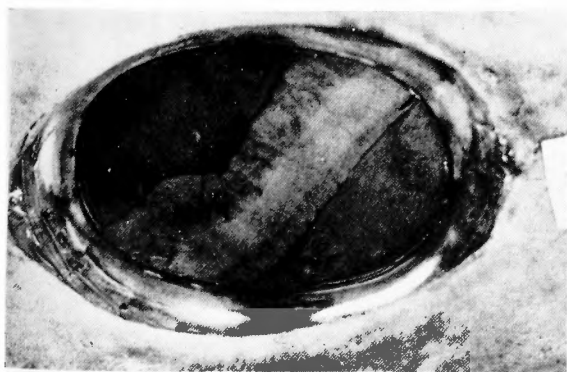


図4 20mg/kg 注入 24 時間後

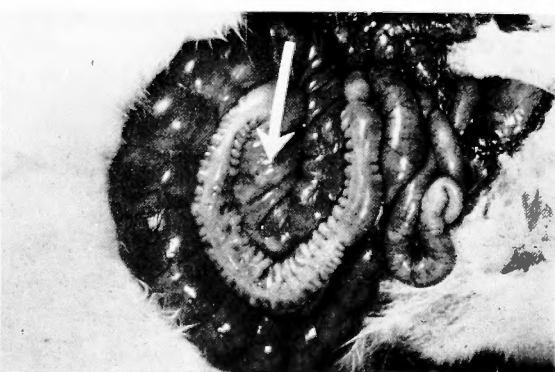


図5 20mg/kg 注入10日後（矢印は刺戟箇所を示す）

第2表

Nitrogen Mustard N-Oxide 1000 倍溶液
腹腔内注入時の肉眼的所見

家 兎 番 号	注 入 量 mg/kg	腸 運 動 抑 制	漿 膜 充 血	漿 膜 出 血	線 維 素 析 出	線 維 素 性 癰 着 形 成	線 維 素 性 癰 着 形 成
1	5 mg	+	+	+	+30min	+24hr	+
2	5 mg	+	+	+	+30min	+30hr	+ 3days 7days
3	5 mg	-	+	+	+60min	-	-
4	10 mg	+	+	+	+25min	+24hr	+
5	10 mg	+	+	+	+20min	+24hr	+
6	10 mg	+	+	+	+30min	-	-
7	10 mg	+	+	+	+20min	-	-
8	10 mg	+	+	+	+20min	-	-
11	20 mg	+	+	+	+15min	+20hr	+ 3days
12	20 mg	+	+	+	+30min	-	-
13	20 mg	+	+	+	+30min	-	-
14	20 mg	-	+	+	+30min	-	-
15	20 mg	+	+	+	+20min	+2hr	+ 2days 4days

註 (貧血……溶液注入直後の所見
充血及び出血……溶液注入約10分以後の所見)

第3表

Nitrogen Mustard N-Oxide 1000 倍溶液
組織学的所見

家 兎 番 号	組 織 像	漿 膜 増 殖	漿 膜 下 層				筋 層	癰 着
			充 出 浮 腫	多 核 白 血 球	巨 形 細 胞	異 線 維 維 母 維 素 物 質	充 細 結 合 浸 潤 生	
1	5mg	±	±	±	±	+	±	±
2	5mg	±	±	±	±	+	±	±
5	10mg	±	±	±	±	+	±	±
7	10mg	±	±	±	±	+	±	±
12	20mg	±	±	±	±	+	±	±
15	20mg	-	-	-	-	±	±	-

(癰着起因操作第7～10日目)

Nitrogen Mustard N-Oxide 注入による組織学的変化は第3表の如く、漿膜の増生はごく軽度認められ、漿膜下織の肥厚、細胞浸潤は軽度であり、線維素、線維母細胞の増殖及び結合織増生も比較的軽度である。筋層にも充血、細胞浸潤がごく軽度認められ

る。組織学的にも 20mg/kg 注入群が最も良好であつた。

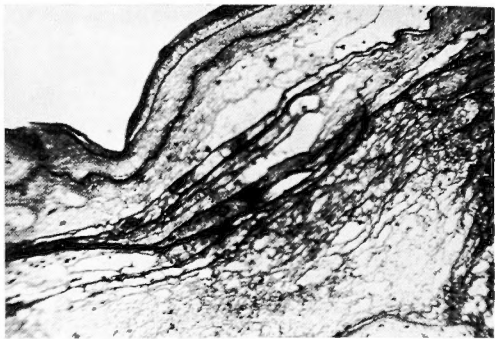


図6 漿膜及漿膜下織の肥厚と結合織化
(癰着起因操作第10日目, No. 7)

b. 本実験

癰着起因操作を施行した家兎に 1000 倍生食水溶液 5 mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg を注入し、癰着発生の状態及び腸運動を観察した。第4表の如く、注入直後

第4表

Nitrogen Mustard N-Oxide 1000 倍溶液
腹腔内注入時の肉眼的所見

家 兎 番 号	刺 戟 部 位	注 入 量 mg/kg	腸 運 動 抑 制	漿 膜 充 血	漿 膜 出 血	線 維 素 析 出	線 維 素 性 癰 着 形 成	線 維 素 性 癰 着 形 成
16	盲腸	5 mg	+	+	+	+20min	+ 24hr	+ 3days 7days
17	盲腸	5 mg	+	+	+	+20min	+ 24hr	+ 3days 7days
18	盲腸	5 mg	-	+	+	-	-	-
19	盲腸	5 mg	+	+	+	+10min	+ 12hr	+++ 2days 7days
20	盲腸	5 mg	+	+	+	+20min	+ 24hr	+ 3days
21	盲腸	10 mg	+	+	+	+15min	+ 24hr	+ 4days
22	盲腸	10 mg	+	+	+	+17min	+ 24hr	+ 3days
23	盲腸	10 mg	+	+	+	+20min	+ 24hr	+ 4days 10days
24	盲腸	10 mg	+	+	+	+30min	+ 24hr	+ 4days 8days
25	盲腸	10 mg	+	+	+	+30min	-	-
26	盲腸	20 mg	-	+	+	+30min	-	-
27	盲腸	20 mg	+	+	+	+20min	+ 24hr	+ 3days
28	盲腸	20 mg	+	+	+	+30min	+ 24hr	+ 3days 5days
29	盲腸	20 mg	+	+	+	+30min	-	-
30	盲腸	20 mg	+	+	+	+20min	-	-

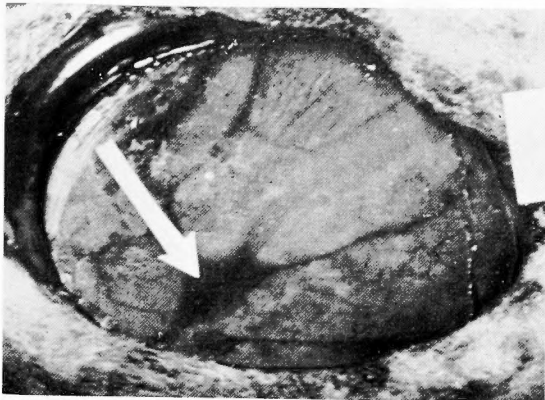


図7 10mg/kg 2時間後 (矢印は出血箇所を示す)

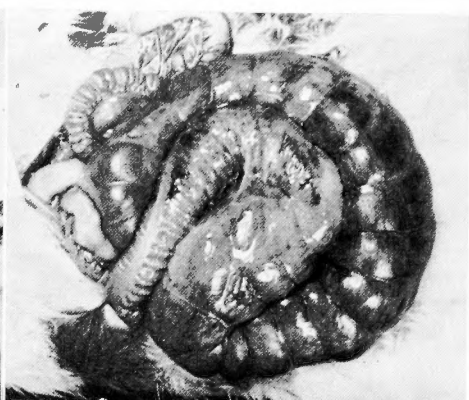


図8 10mg/kg 10日後

腸運動特に盲腸、大腸の運動は可成り抑制されているが、5～10分後には腸運動は回復して来ている。刺戟箇所を中心にして腸管漿膜には充血或は出血を来した。これは5mg/kg、10mg/kg 注入群において著明であつた。24時間後には線維素性癒着の形成を来したが、20mg/kg 注入群においてはその程度も軽く、中には形成されなかつたものもある。5mg/kg、10mg/kg 注入群において最も癒着の形成が見られたが、興味あることは注入2～4日後に形成された癒着が、5～10日後には消失或は軽度になつてゆくことであり、これは特に20mg/kg 注入群において顯著であつた。Nitrogen Mustard N-Oxide 注入による成績は著効或は良好なるもの、20mg/kg 注入群では80%、10mg/kg、5mg/kg 注入群では60%で、20mg/kg 注入群が

最も良好なる成績であつた。
組織像においても第5表に示す如く、漿膜の増生は軽度であり、漿膜下織の浮腫、細胞浸潤は10mg/kg 注入群ではやや強く、5mg/kg、20mg/kg 注入群では軽度である。線維素、線維母細胞、結合織増生は比

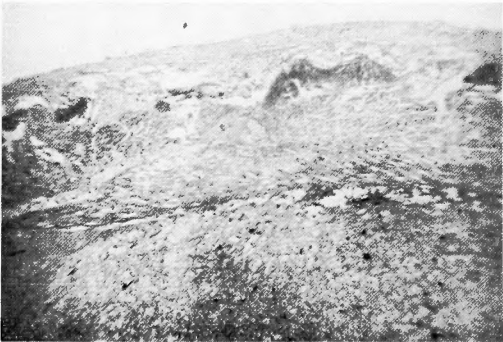


図9 漿膜及漿膜下織の浮腫性肥厚と線維化 (癒着起因操作第10日目, No. 21)

第5表
Nitrogen Mustard N-Oxide 1000 倍溶液
組織学的所見

家 兔 番 号	薬 用 、 量	組 織 像	漿 膜		漿 膜 下 層				筋 層	癒 着
			増 生	充 血	浮 腫	細 胞 浸 潤	巨 核 形 細 胞	異 線 維 維 母 細 胞 増 殖	充 血	結 合 織 浸 潤
16	5mg	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19	5mg	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21	10mg	+	+	+	+	+	+	+	+	+
23	10mg	+	+	+	+	+	+	+	+	+
26	20mg	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29	20mg	+	+	+	+	+	+	+	+	+

(癒着起因操作第7～10日目)

較的著明に見られるが、20mg/kg 注入群では軽度であつた。薬用量により若干の差はあるが、10mg/kg 注入群において最も影響が強く現われ、20mg/kg 注入群において最も良好であつた。

2 ADONA, Rutin

癒着発生の原因の一つとして、腹腔内血管壁の透過性にもとづく Fibrinogen の滲出の多寡が関係するのではないかとの考えより、血管透過性抑制剤 Adrenochron mono semicarbazone (ADONA) 及び Rutin が使用されている。血管透過性抑制作用は ADONA において著明であり、両剤を癒着起因操作後における腹腔内線維素滲出量を体重 100g のラッテについて 検索した成績によれば、使用量の増加に従

い、線維素量は減少しており、癒着防止効果はADONA 使用例において著明であり、Rutin では軽度の差が認められたと報告されているが、著者はADONA. Rutin を使用し次の如き結果をえた。

a. ADONA 使用群

注射量及び注射期間. 3.0mg/kg 皮下注射, 9~10日間. 癒着起因操作は注射後6日目及び8日目に行

い、起因操作と同時に腹窓を装着して観察したが、腸運動特に大腸運動は一部抑制されるが著明でなく回復も一般に早い。腸管漿膜に対しては刺戟箇所を中心にして充血等の変化が見られ、線維素は20~30分後には析出され、24時間後には全例に線維素性癒着の形成を腸管相互間に認め、3~4日後には線維性癒着の形成を可成り広範囲に認めた。(第6表)

第6表 ADONA 隔日注射時の肉眼的所見

家兎番号	射 量 注 注	注 射 期 間	癒 着 起 因 操 作	腸 運 動 抑 制	漿 膜 に 対 す る 刺 戟			線 維 素 析 出	線 維 素 性 癒 着 形 成	線 維 性 癒 着 形 成			
					貧 血	充 血	出 血						
82	3mg 皮注 9 days	6th day	+	—	++	+	++ 20min	+	24hr	+++ 3days			
83	3mg 皮注 10 days	6th day	+	—	+	+	+	20min	+	24hr	++ 3days		
84	3mg 皮注 10 days	8th day	—	—	+	+	+	+	30min	+	24hr	+	4days
85	3mg 皮注 10 days	8th day	—	—	+	+	+	+	30min	+	24hr	+	4days

註 (貧血……皮注直後の所見
充血及出血……皮注後約15分後の所見)



図10 10日後、(矢印は癒着箇所)



図11 漿膜下織の小円形細胞浸潤
(癒着起因操作第12日目, No. 83)

第7表 ADONA 使用時の組織学的所見

家 兎 番 号	装 用 量	組 織 像	漿 膜 剝 離	漿 膜 下 層										筋 層			癒 着
				充 槽 血	出 血	浮 腫	細胞浸潤			異 物	線 維 素	線 維 母 細胞	結 合 纖 維 增 生	充 槽 血	細胞浸潤	結 合 纖 維 增 生	
							多 核 白 血 球	円 形 細胞	巨 細胞								
83	3.0mg	++	+	+	+	+	-	++	-	-	++	++	++	+	++	+	++
85	3.0mg	+	-	+	+	+	±	++	-	-	++	++	++	+	±	+	++
88	3.0mg	++	±	+	+	+	±	++	±	-	++	++	++	+	±	±	++

(癒着起因操作後第10~12日目)

組織像では漿膜の増生は比較的強く認められ、漿膜下
織の線維素析出は著しく強く見られ、線維母細胞、結
合織増生、細胞浸潤等は比較的著明であるが、浮腫、
出血及び充血は軽度で広範囲に認められた。(第7表)

b. Rutin 使用群

注射量及び注射期間. 25 mg 皮下注射, 10日間. 癒
着起因操作は注射後7日目に行い, 同時に腹窓を装着
し腹窓を通して観察した. 腸運動は小腸を除き盲腸,

大腸運動はすべて抑制されるが, 比較的早く回復して
いる. 腸管漿膜は刺戟個所を中心にして充血を来し,
一部に 出血を来した症例も見られた. 線維素析出 は
ADONA 使用群に比して遅く 50~60分にて出現し,
2~4日後には線維索性癒着が刺戟個所の腸管相互間
に認められ, それが漸次線維化してゆくのが見られ
た. しかし癒着の程度は軽度である. (第8表)

本実験 第8表 Rutin 隔日注射時の肉眼的所見

家兔番号	Rutin 注 射 量 及 注射期間	癒 起 因 操 作 着	腸 運 動 抑 制	漿膜に對す る 刺 戟 貧 充 出 血 血 血	線 維 素 析 出	線 維 素 性 癒 着 形 成	線 維 性 癒 着 形 成
89	25mg 皮下注 10 days	注射後 7th day	+	- + -	+ 60min	+ 72hr	+ 5days
90	25mg 皮下注 10 days	注射後 7th day	+	- + -	-	+ 96hr	-
91	25mg 皮下注 10 days	注射後 7th day	+	- + +	+ 60min	+ 72hr	+ 5days
92	25mg 皮下注 10 days	注射後 7th day	+	- + -	+ 60min	+ 48hr	+ 4days

註 (貧血……皮下注射後の所見
出血及充血……皮下注射後約40分以後の所見

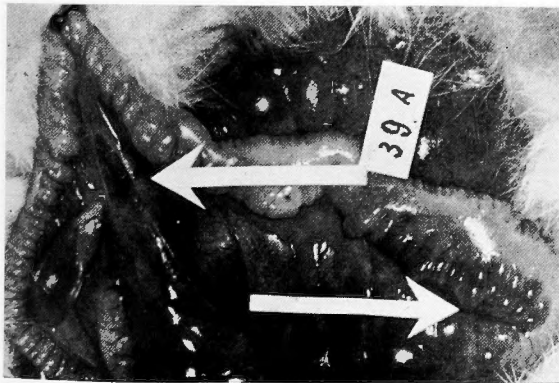


図12 12日後 (矢印は癒着)

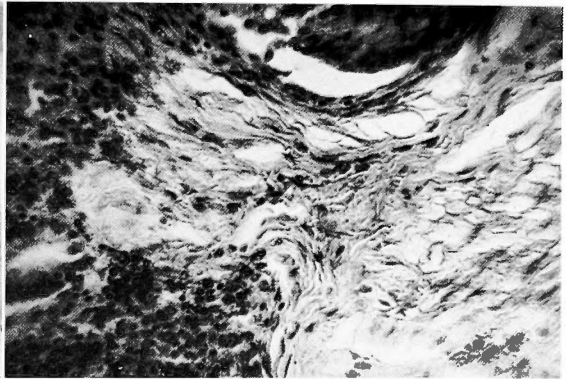


図13 筋線維増生 (癒着起因操作後第12日目, No. 94)

第9表 Rutin 使用時の組織学的所見

家兔番号	薬、 用量	組織像	漿 膜		膜 下 層						筋 層			癒 着	
			増 剝	充 出	浮	細胞浸潤	異	線	線	結合	充	細胞	結合		
		生 離	滯 血	血 血	腫	多核白血球	円形細胞	巨細胞	物	維 素	維母細胞	織增生	滯 血	浸潤	織增生
89	25 mg	++ ±	+	+	+	+	++	-	-	+	++	++	+	+	+
91	25 mg	+	-	+	+	+	±	++	-	-	+	±	±	+	-
94	25 mg	+++	+	+	+	++	+	++	-	-	+	++	+	+	+
95	25 mg	++	-	+	+	+	+	++	-	-	+	+	++	+	±

(癒着起因操作後第12日目)

組織学的には漿膜下織に充血，出血，浮腫が認められ，細胞浸潤は比較的著明であるが線維素，線維母細胞及び結合織増生は特に強くはない．筋層には充臍血，細胞浸潤が軽度で認められた．（第9表）

3 P. S. P.

P. S. P. は Pyrimidine penicillin G Surgical Powder で，その 1g 中には Pyrimidine penicillin G2号10万単位，Homosulfamin (J. P. VI) 100mg，クロロフィリン塩 (N. N. R.) 1mg，メチルパラベン (U.S.P.) 40mg，稀釈剤 779mg の成分を含有しており，この使用により癒着防止可能説を報告しているものがある．P. S. P. を腹腔内に撒布しその影響を観察したが，撒布直後より腸運動は全般的に抑制され，腸管漿膜に対する刺激症状も強く，線維素は可成り析

性炎症を伴った組織反応が著明に認められ，充臍血，出血，浮腫，細胞浸潤等が強く，線維素，線維母細胞の増生も著明に認められる．（第11表）

4 Hyaluronidase

第10表 P. S. P. 使用時の肉眼的所見

家兎番号	撒布量	腸運動抑制	漿膜に対する刺激	充臍血	出血	線維素析出	線維素性癒着形成	線維性癒着形成
79	0.1 g	+	—	+	+	++12min	+ 12hr	++2days
80	0.2 g	+	—	—	—	+15min	+ 24hr	+ 3days
81	0.3 g	—	—	+	+	++15min	+ 24hr	+ 3days

註 (貧血……撒布直後の所見
充血及出血……撒布後約10以後の所見



図14 撒布2日目



図15 漿膜下織の結合織化
(癒着起因操作後第7日目, No. 79)

P. S. P. 未使用

第11表 P. S. P. 使用時の組織学的所見

家兎番号	薬用量	組織像	漿膜下層										筋層			癒着	
			増生	剝離	充出浮			細胞浸潤			異線維素	線維母細胞	結合織増生	充臍血	細胞浸潤		結合織増生
					臍血	出血	腫	多核白血球	円形細胞	巨細胞							
79	0.1 g	+	—	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+	+	+	++
80	0.2 g	+	±	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+	+	++	++
81	0.3 g	++	±	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++

(癒着起因操作後第7日目)

出され，12〜24時間後には線維素性癒着が撒布個所の腸管相互間に認められ，2〜3日後には完全なる膜様癒着の形成を認めた．なお撒布された P. S. P. は7日後にも一部吸収されず残存していた．（第10表）

組織学的には漿膜の増生は弱い，漿膜下織に異物

1928年 Duran-Reynals が兎の睪丸抽出液中にウイルスの感染力をたかめる物質を発見して以来，Mc Clean 等の種々の研究によつて本物質が生体組織の透過性と密接な関係を有することが判明し，拡散因子 (Spreading Factor) と呼称された．1636年 Meyer.

Dubos, Smyth 等によつて肺炎双球菌の自家融解物質中に存在する酵素がヒアルロン酸を加水分解して還元糖を生成することを発見し、本酵素をヒアルロニダーゼと命名し、1939年 Clain, Duthie 等によりさきの拡散因子とこのヒアルロニダーゼとは全く同一物質であることが判明した。ヒアルロニダーゼは生体各所、特に結合織、硝子体、関節液、肋膜液等に存在するヒアルロン酸という粘稠な多糖酸を加水分解してその粘度を低下せしめ、それによつて組織内への物質の拡散、浸透、吸収を容易にする。これらの作用を利用して近時医学的方面に使用されている。Craig, Bianchi は Rat に各種濃度のヒアルロニダーゼ溶液及び粉末を用いて、腹膜癒着防止の研究を報告している。また Connolly, Richard は犬に使用し効果あることを、また Chandy, Thomas, Jackson は Rat に使用して余り効果が見られなかつたと報告している。Craig, Bianchi によれば全例において癒着の形成を見たが、その程度による成績では1000単位溶液隔日注射例及び2000単位溶液並びに粉末使用例において癒着の程度は軽度であつたと報告している。著者はヒアルロニダーゼを腹腔内に注入或は撒布し次の如き結果を得た。

a. 対照実験

1) ヒアルロニダーゼ溶液

第12表の如くヒアルロニダーゼ溶液を腹腔内に注入し、その影響を観察したが、腸運動はほとんど抑制さ

6000単位使用例において可成り著明で、一部に出血を来したものもある。500～2000単位使用例では漿膜に対する刺戟も少い。線維素は注入10～30分後には全例に認められた。しかし線維素性癒着、線維性癒着の形成は全例に認め得なかつた。

組織学的には第13表の如く、漿膜増生、細胞浸潤は軽度に認められ、線維素、線維母細胞、結合織増生も

第12表 Hyaluronidase solution 腹腔内
注入時の肉眼的所見

家兎番号	注入量 V.U.M.	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟			線維素析出	線維性癒着形成	線維性癒着形成
			貧血	充血	出血			
31	500	—	+	—	—	+ 30min	—	—
32	1000	—	+	—	—	+ 20min	—	—
33	1000	—	+	—	—	+ 20min	—	—
34	1500	—	+	—	—	+ 20min	—	—
35	1500	—	+	+	—	+ 20min	—	—
36	2000	—	+	+	—	+ 20min	—	—
37	2000	—	+	+	—	+ 15min	—	—
38	3000	—	+	+	—	+ 15min	—	—
39	3000	—	+	+	—	+ 20min	—	—
40	4000	—	+	+	—	+ 15min	—	—
41	5000	—	+	+	—	+ 10min	—	—
42	6000	—	+	+	+	+ 10min	—	—

(癒着起因操作後第7～10日後)

註 (貧血……溶液注入直後の所見
充血及出血……溶液注入約5分以後の所見)

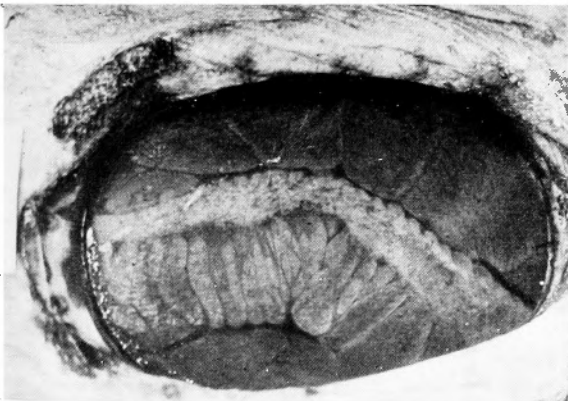


図16 2000単位注入 24時間後

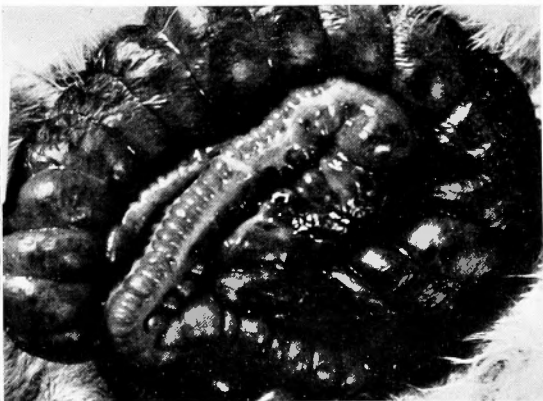


図17 2000単位注入 7日後

れない腸管漿膜に対する刺戟症状は2000～6000単位使用例において充血が見られるが、それは特に 4000～

比較的軽度に認められた。充血、出血、浮腫は高単位使用例において極く軽度に見られた。

対照実験 第13表 Hyaluronidase 使用時の組織学的所見

家兎 番号	薬 用量	組織像	漿 膜		漿 膜 下 層			筋 層				癒 着						
			増 生	剝 離	充 血	出 血	浮 腫	細胞浸潤 多核白血球	円形細胞	巨細胞	異 物		線 維 素	線維母細胞	結合組織増生	充 血	細胞浸潤	結合組織増生
ヒアルロニターゼ溶液	33	1000	±	—	—	—	—	—	+	—	—	±	±	±	—	±	—	—
	37	2000	+	—	—	—	—	—	+	—	—	±	±	±	—	±	—	—
	39	3000	+	—	—	—	—	—	+	—	—	±	±	+	±	+	—	—
	40	4000	+	—	+	±	±	—	+	—	—	±	+	+	±	+	—	—
	41	5000	+	—	+	±	±	—	+	—	—	+	+	+	±	+	±	±
	42	6000	++	—	++	+	+	±	++	—	—	++	++	+	+	+	±	±
ヒアルロニターゼ末	32	1000	+	—	—	—	—	—	+	—	—	±	+	±	—	—	—	—
	36	2000	+	—	—	—	—	—	+	—	—	±	+	+	—	—	—	—
	38	3000	+	—	±	—	±	—	+	—	—	±	++	+	—	±	—	—
	43	4000	+	—	+	—	±	±	+	—	—	+	++	+	±	±	—	±
	45	5000	++	—	+	+	+	±	++	—	±	+	++	++	±	±	±	±
	47	6000	++	—	++	+	++	±	++	±	±	++	++	++	±	±	±	±

(癒着起因操作後第7～10日目)

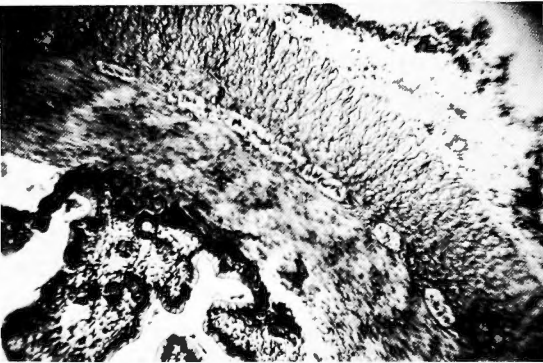


図18 漿膜下織の浮腫性肥厚 (4000単位)
(癒着起因操作後10日目 No. 40)



図19 漿膜下織の浮腫と細胞浸潤及軽度の線維化 (6000単位) (癒着起因操作後第10日目 No. 42)

2) ヒアルロニダーゼ末

ヒアルロニダーゼ末撒布後一部に腸運動の抑制を来したものもあるが、全般には腸運動は抑制されない。腸管漿膜に対しては軽度の充血が見られたが、高単位使用例では充血は著明で、一部に出血を来したものもある。線維素の析出も全例に認められ、高単位使用例では腸管相互間に癒着の形成を来したものもあるが軽度である。

組織学的にはヒアルロニダーゼ溶液使用例に比して漿膜増生はやや強く、漿膜下織の円形細胞浸潤、線維素、線維母細胞増殖、結合組織増生も著明である。

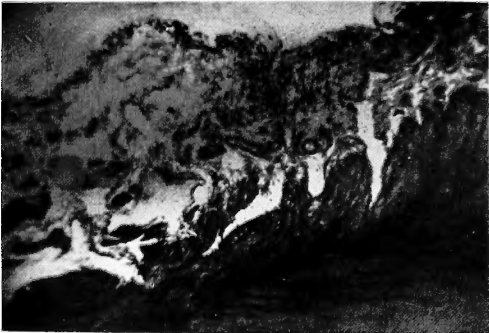


図20 漿膜下織の浮腫及軽度の細胞浸潤及線維化 (粉末5000単位) (癒着起因操作後第7日目 No. 41)

b. 本実験

癒着起因操作施行後、ヒアルロニダーゼ溶液或は粉末を腹腔内に注入或は散布して、その状態を観察した
がその結果は次の如くである。

1. ヒアルロニダーゼ溶液注入

第14表の如くヒアルロニダーゼ溶液を各单位に分けて使用したが、500～2000単位では腸運動は抑制されず、高単位使用例において、一部腸運動の抑制された症例もあるが、その程度は軽く回復も早い。腸管漿膜

に対する刺戟は、500～2000単位使用例においては充血は軽度であるが、3000～6000単位使用例においては充血も強い。1500～6000単位使用例では出血を来している。これは高単位使用例では特に著明である。線維素の析出は全例に認められたが、高単位使用例析出量も多く、早期に析出されている。10～24時間後には線維索性癒着が全例に認められ、2～4日後には線維索性癒着が腸管相互間に認められた。2000、3000、4000単位使用例において一部癒着形成を来さないものもあった。

本実験 第14表 Hraluronidse solution 腹腔内注入時の肉眼的所見

家兎番号	刺戟部位	注入量 V.U.M.	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟			線維素析出	線維索性癒着形成	線維索性癒着形成
				充血	出血	出血			
43	盲腸	500	—	+	—	—	+ 20min	+ 24hr	++ 4 days
44	盲腸	1000	—	+	+	—	+ 20min	+ 24hr	++ 3 days
45	盲腸	1000	—	+	+	—	+ 20min	+ 20hr	+ 3 days
46	盲腸	1500	—	+	+	+	+ 18min	+ 20hr	++ 3 days
47	盲腸	1500	—	+	+	+	+ 15min	+ 24hr	++ 3 days
48	盲腸	2000	—	+	+	+	+ 15min	+ 24hr	+ 3 days
49	盲腸	2000	—	+	+	+	+ 15min	+ 24hr	—
50	盲腸	3000	+	+	+	+	+ 12min	+ 20hr	+ 3 days
51	盲腸	3000	—	+	+	+	+ 10min	+ 20hr	—
52	盲腸	4000	—	+	+	+	+ 12min	+ 12hr	++ 3 days
53	上行結腸	4000	+	+	+	+	+ 15min	+ 12hr	+ 3 days
54	上行結腸	4000	—	+	+	+	+ 12min	+ 24hr	—
55	盲腸	5000	+	+	+	+	+ 15min	+ 12hr	++ 4 days
56	盲腸	5000	—	+	+	+	+ 10min	+ 12hr	++ 3 days
57	盲腸	6000	+	+	+	+	+ 10min	+ 10hr	++ 2 days
58	盲腸	6000	—	+	+	+	+ 10min	+ 12hr	++ 3 days

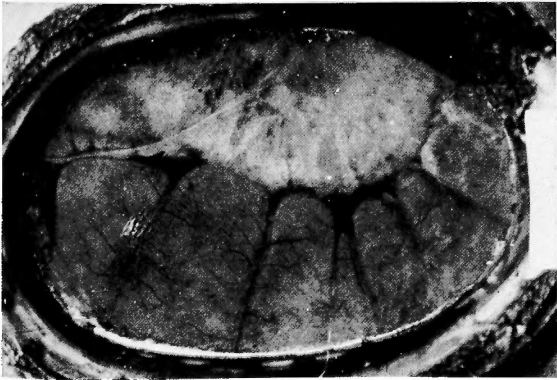


図21 4000単位溶液注入 2日後



図22 4000単位溶液注入 10日後

組織像は第15表の如く、漿膜の増生は各症例共に認められたが、漿膜下織の充血、浮腫、細胞浸潤は軽度であるが、高単位使用例においては比較的著明である。出血は高単位使用例において認められた。線維素、線維母細胞、結合織増生は2000～4000単位使用例

では軽度であるが、1000単位及び高単位使用例では著明である。筋層には極く軽度の細胞浸潤が見られた。

2) ヒアルロニダーゼ未撒布

ヒアルロニダーゼ未撒布により腸運動はほとんど抑制されない。腸管漿膜に対しては刺戟個所を中心にし

第15表 Hraluronidase 使用時の組織学的所見

兎家 番号	薬 用 量	組 織 像	漿 膜		漿 膜 下 層			筋 層				癒 着						
			増 生	剝 離	充 血	出 血	浮 腫	細胞浸潤 多核白血球 円形細胞 巨細胞	異 物	線 維 素	線 維 母 細胞		結合 織 増 生	充 血	細胞浸潤	結合 織 増 生		
溶液 ヒアルロニダーゼ	44	1000	+	±	+	±	+	±	+	—	—	卅	卅	卅	+	+	+	卅
	49	2000	+	—	+	—	±	—	±	—	—	+	+	+	±	+	—	+
	51	3000	+	—	+	—	±	—	±	—	—	+	+	+	—	±	—	+
	53	4000	+	—	卅	+	±	—	±	—	—	+	+	+	—	±	—	卅
	55	5000	+	±	卅	+	+	—	+	—	—	卅	卅	+	±	±	±	卅
	58	6000	卅	+	卅	+	+	±	+	—	±	卅	卅	卅	±	+	±	卅
溶液 ヒアルロニダーゼ未	59	1500	+	+	卅	+	+	+	卅	—	—	卅	卅	卅	+	卅	+	卅
	60	2000	+	—	±	+	+	—	—	—	—	+	+	卅	±	+	—	+
	63	3000	+	—	+	+	+	±	卅	—	—	+	+	+	±	+	—	+
	65	4000	+	—	卅	+	+	±	卅	—	—	卅	+	卅	+	+	—	卅
	66	5000	卅	±	卅	卅	+	+	卅	—	±	卅	卅	卅	+	+	+	卅
	67	6000	卅	+	卅	卅	卅	+	卅	—	±	卅	卅	卅	+	卅	+	卅
溶液 ヒアルロニダーゼ	69	1000	卅	—	卅	+	卅	±	卅	—	—	卅	卅	+	+	卅	±	卅
	72	2000	+	—	+	+	±	—	卅	—	—	卅	+	+	—	±	—	±
	73	3000	+	—	+	+	+	—	卅	—	—	卅	+	+	±	+	—	+
	75	4000	+	—	+	+	+	—	卅	—	—	卅	+	±	—	±	—	卅
	77	5000	卅	—	卅	卅	卅	±	卅	—	—	卅	卅	卅	+	卅	±	卅
	78	6000	卅	+	卅	卅	卅	±	卅	—	—	卅	卅	卅	+	卅	+	卅

(癒着起因操作後第7～10日目)



図23 4000単位漿膜下織の細胞浸潤
(癒着起因操作後第10日目 No. 53)

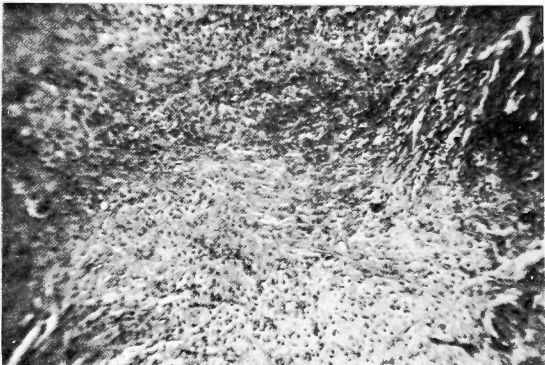


図24 同上一部拡大

で充血，出血が全例に認められたが，高単位使用例ではその程度は著明である．線維素は全例に析出され特に4000～6000単位使用例では早期に析出されていて，ヒアルロニダーゼ溶液注入の場合に比して強い．10～

24時間後には腸管相互間に線維素性癒着が認められ，2～4日後には全例に線維性癒着の形成を来し，高単位使用例では広範に癒着を来した．（第16表）

第16表 Hyaluronidase powder 撒布時の肉眼的所見

家兎番号	刺戟部位	撒布量 V. U. M.	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟			線維素析出	線維素性癒着形成	線維性癒着形成
				貧血	充血	出血			
59	盲腸	1500	—	—	+	+	+ 30min	+ 20hr	++ 4 days
60	盲腸	2000	—	—	+	+	+ 20min	+ 20hr	+ 3 days
61	盲腸	2000	+	—	+	+	+ 20min	+ 12hr	++ 2 days
62	盲腸	3000	—	—	+	+	+ 20min	+ 24hr	+ 2 days
63	盲腸	3000	—	—	+	+	+ 15min	+ 24hr	+ 3 days
64	盲腸	4000	—	—	+	+	+ 15min	+ 24hr	++ 2 days
65	盲腸	4000	—	—	+	+	+ 10min	+ 20hr	++ 2 days
66	盲腸	5000	+	—	++	+	+ 7min	+ 10hr	++ 2 days
67	盲腸	6000	—	—	+	+	+ 5min	+ 10hr	++ 2 days
68	盲腸	6000	+	—	++	+	+ 5min	+ 10hr	++ 2 days

註 貧血……撒布直後
充血及出血……撒布後約3分以後

Hyaluronidase powder 使用



図25 4000単位，撒布3日後（No. 65）

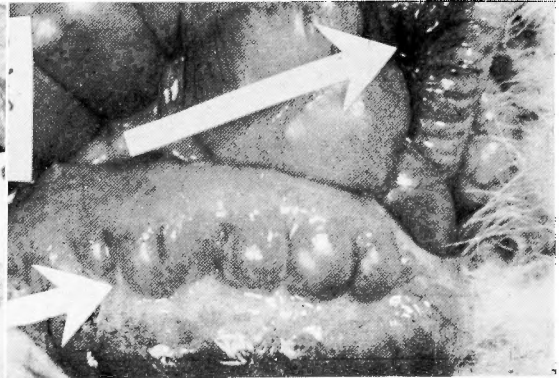


図26 同上撒布7日後（矢印は癒着 4000単位）



図27 同上漿膜下織の肥厚，線維化

組織学的所見は溶液注入時の所見に比して，漿膜下織における充血，出血，浮腫，細胞浸潤，線維素，結合組織増生は強く現われている．（第15表）

3) ヒアルロニダーゼ溶液隔日注入

ヒアルロニダーゼ溶液を癒着起因操作施行後7日間，腹腔内に隔日注入しその影響を観察するに，腸運動は全般的に抑制されているが，2000～3000単位使用例では抑制されないか，或は抑制されても軽度で回復も早い．腸管漿膜に対する刺戟は，全例において充血或は出血を来し，特に高単位使用例ほど著明である．

線維素は注入10～25分後には析出され、ヒアルロニダーゼ溶液の単位による増減は余り著明ではないが全例に見られ、12～24時間後には腸管相互間に線維素性癒着が見られた。癒着形成は高単位使用例ほど早期である。注入開始2～4日後にはそれが線維性癒着へと移

行している。ただ2000単位及び4000単位使用例においては癒着の発生を見なかつた。癒着が形成されなかつた症例は何れも腸運動は抑制されていなかつた。(第17表)

第17表 Hyaluronidase solution 隔日注入時の肉眼的所見

家兎番号	刺戟部位	注入量 V.U.M.	注入期間	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟			線維素析出	線維素性癒着形成	線維性癒着形成
					貧血	充血	出血			
69	盲腸	1000	7 days	—	+	+	+	+ 20min	+ 24hr	++ 3 days
70	盲腸	1500	7 days	+	+	+	+	+ 20min	+ 24hr	+ 4 days
71	上行結腸	2000	7 days	+	+	+	+	+ 20min	+ 24hr	+ 4 days
72	上行結腸	2000	7 days	—	+	+	+	+ 25min	—	—
73	上行結腸	3000	7 days	—	+	+	+	+ 20min	+ 24hr	++ 2 days
74	盲腸	3000	5 days	—	+	+	+	+ 15min	+ 20hr	++ 2 days
75	盲腸	4000	7 days	+	+	+	+	+ 15min	—	—
76	盲腸	4000	7 days	—	+	+	+	++ 10min	+ 12hr	+ 3 days
77	盲腸	5000	7 days	+	+	+	+	++ 10min	+ 12hr	++ 2 days
78	盲腸	6000	7 days	+	+	+	+	++ 10min	+ 12hr	+++ 2 days

注 (貧血……注入直後
充出血……注入約5分以後)



図28 5000単位注入 10日後
(矢印は癒着個所 No. 77)

組織学的にはヒアルロニダーゼ末撒布時の所見と大差ないか、或は却つてやや著明である。(第15表)

5 ACTH

腹膜癒着防止の目的にて ACTH 10単位を腹腔内に注入或は筋注し、その影響を観察した。

a. 腹腔内注入時の効果

腸運動は抑制されず、腸管漿膜には刺戟個所を中心として、充血及び出血が軽度ながら認められた。線維素の析出は認められなかつたが、注入60分後には死亡した。

b. 筋肉注射時の効果

第18表 ACTH 使用時の肉眼的所見

家兎番号	使用量	使用法	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟			線維素析出	線維素性癒着形成	線維性癒着形成
				貧血	充血	出血			
96	10 I.U.	腹腔内注入	—	—	+	+	—	—	—
97	10 I.U.	筋注	—	—	+	+	+ 20min	+ 24hr	+ 3 days
98	10 I.U.	筋注	—	—	+	+	+ 20min	+ 24hr	+ 2 days

注 (貧血……注入或は筋注直後
充出血……貧血に引続いての所見)

腸運動は抑制されず、腸管漿膜には軽度の充血、出血を来した。線維素は20分後には析出され、24時間後には刺戟個所の腸管相互間に線維素性癒着の形成を認め、2〜3日後にはそれが膜様癒着に移行してゆく

のが観察された。(第18表)
組織像は漿膜下織にやや強い浮腫と線維素析出を認め、一部に結合織増生も認められた。線維母細胞も増殖されている。(第19表)

第19表 ACTH 使用時の組織学的所見

家兎番 号	藥 用 量	組 織 像	漿 膜		下 層						筋 層			癒 着		
			増 生	剝 離	充 鬱 血	出 血	浮 腫	細胞浸潤			異 物	線 維 素	線 維 母 細胞		結 合 纖 維 增 生	
								多 核 白 血 球	円 形 細胞	巨 細胞						
96	10 I.U.	±	—	+	+	+	±	+	—	—	+	+	±	±	—	—
97	10 I.U.	+	—	+	+	卅	+	卅	±	—	卅	卅	卅	+	+	+
98	10 I.U.	+	±	+	+	卅	+	卅	—	—	卅	卅	卅	+	+	±

(癒着起因操作後第7日目)

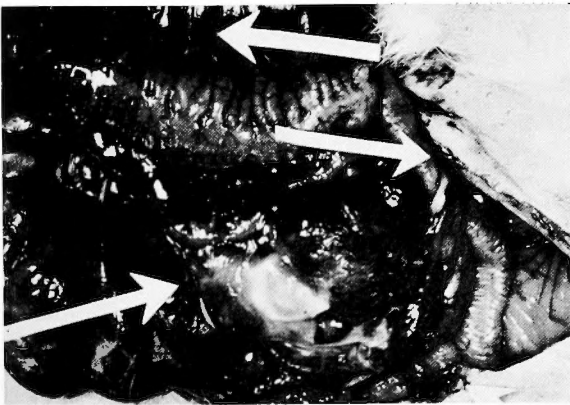


図29 筋注(10単位)第7日目(N.o. 97)

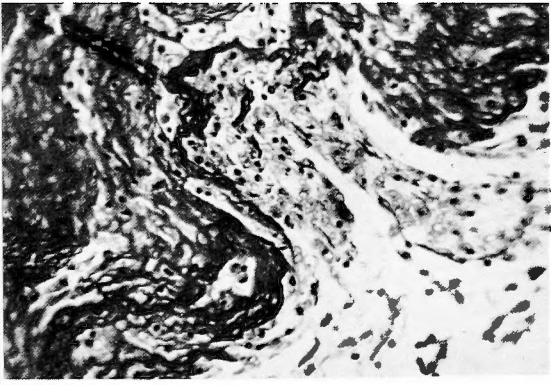


図30 漿膜下織の肥厚及線維化
(癒着起因操作後第7日目, N.o. 97)

6 Hirudoid

1953年 Murray が初めて Heparin を血栓症及び栓塞性症患の治療に使用して以来、血栓性静脈炎及び血栓症の治療並びに予防に数種の抗凝固剤が利用されているが、その代表的なものは Dicumarin, Heparin, Hirudin 等である。しかしこれらの薬剤はプロトロンビン濃度及び血液凝固時間の測定の如き複雑な試験を要し、殊に凝血の測定を誤った場合には生命の危険を伴うことがある。Dicumarin 製剤においてはプロトロンビンの低下が著しいから危険であると Hartert は述べている。またこれら製剤は血管の透過性や脆弱性についても悪影響があり、これらの抗凝固剤の使用は慎重な観察の下に、重症の血栓症、栓塞性症患のみに限られている現状である。

最近 ドイツで脊椎動物の臓器より抽出した皮下吸収性のヘパリン類似抗トロンビン物質が発見され、Hirudoid と命名された。この Hirudoid の有効物質はヘパリン類似物質と見做され、その軟膏 1g 中にはヘパリン500単位が含まれ、Strupplerの試験によれば、この物質によつてトロンビン形成が抑制されるものであるといわれている。Hirudoid 使用により血液凝固時間は54.5%延長し、その効力は24〜28時間持続するが、4〜8時間以内が最も著明であると Schimert, Dieckmann, Struppler etc は述べている。Beller は Hirudoid による凝血時間の延長は甚だしいものではなく、いわゆる危険数字の範囲に入らない程度、すなわち、出血の危険を惹起するものではないから、凝血時間の測定を要しないで使用できると述べ

第20表 Hirudoid 使用時の肉眼的所見

家兎番号	刺戟部位	使用法	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟			線維素析出	滲出液形成	線維形成
				貧血	充血	出血			
99	盲腸	塗布	—	—	+	+	—	+	+
100	盲腸	塗布	—	—	—	—	±	+	+
101	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
102	盲腸	塗布	—	—	+	+	—	+	+
103	盲腸	塗布	—	—	+	+	—	+	+
104	盲腸	塗布	+	—	+	—	—	+	+
105	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
106	盲腸	塗布	—	—	+	+	±	+	+
107	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
108	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
109	盲腸	塗布	—	—	+	+	—	+	+
110	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
111	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
112	盲腸	塗布	—	—	+	+	—	+	+
113	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
114	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
115	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
116	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
117	盲腸	塗布	—	—	+	+	—	+	+
118	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
119	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
120	盲腸	塗布	—	—	+	+	—	+	+
121	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
122	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+
123	盲腸	塗布	—	—	—	—	—	+	+

(癒着起因操作後第10日目)

注 (貧血……塗布直後の所見
充血……貧血に引続いての所見)

ている。かかる利点を利用して各種疾患特に血栓、血腫を伴う疾患、血行障害に基く疼痛と、炎症性疾患及び線維形成性疾患に使用され、見るべき成果を得たと報告されている。ヘパリンは Lehmann & Boys. van Dyk 等が術後癒着防止に効果があると述べており、Bloor はヘパリンは腹膜癒着を防止せず、かつ線維素を溶解し得ないとしている。Davidson & Park はヘパリン及びデイクマロールの併用による癒着防止効果に有効であると報告し、White は多少効果はあるが完全にこれを防止し得ないと述べている。著者はヘパリン類似物質である Hirudoid を使用し、次の如き結果を得た。

Hirudoid を無菌的に腹窓家兎の盲腸、上行結腸の癒着起因操作施行個所の漿膜及び腹膜に薄く塗布しその状態を観察した。第20表に示す如く、塗布後腸運動はほとんど抑制されない。腸管漿膜に対しては刺戟個所を中心にして軽度の充血及び出血を来した症例も見られたが、全般的には腸管漿膜に対する刺戟症状はごく軽度である。線維素析出、滲出液出現等の腹膜刺戟症状もほとんど見られない。25例中軽度の癒着形成を認めたものは4例であり、この中1例は刺戟個所に化膿を来した。他の21例には癒着の形成は認められなかった。また、全身的影響はほとんど見られない。

第21表 Hirudoid 使用時の組織学的所見

家兎番号	組織像	漿膜			漿膜下層			筋層			癒着
		増生	剝離	充臍	出血	浮腫	細胞浸潤 多核白血球	異線維素	線維母細胞	結合組織增生	
103	—	—	—	—	—	±	—	+	—	—	±
102	±	—	±	—	±	±	±	+	—	—	—
106	±	—	—	±	+	±	±	+	±	±	+
100	±	—	—	—	±	—	—	+	±	±	—
104	—	—	—	—	—	—	—	±	±	—	—
105	—	—	—	—	±	—	—	+	±	—	—
109	—	—	±	—	—	—	—	±	±	—	—
111	—	—	±	—	±	—	—	±	±	—	—
112	—	—	±	—	±	—	—	+	±	±	—
117	—	—	—	—	±	—	—	—	±	—	—
121	—	—	±	—	±	—	—	+	±	—	—

(癒着起因操作後第10日目)

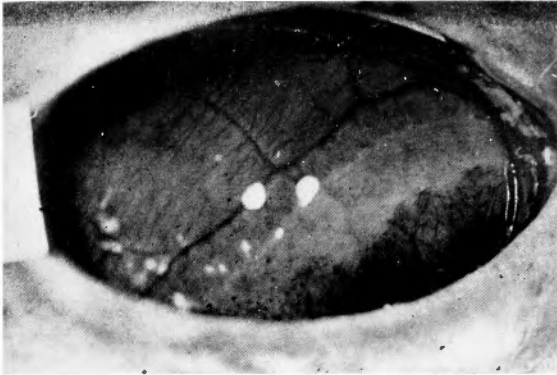


図31 塗布 12時間後

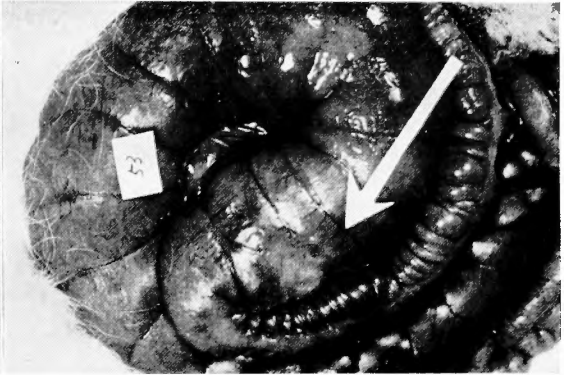


図32 塗布 10日後 (矢印は塗布箇所)

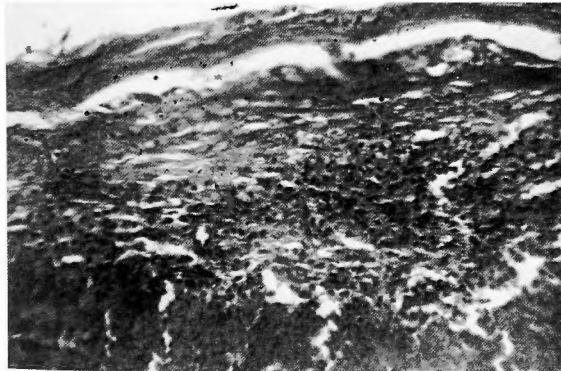


図33 漿膜下織の細胞浸潤
(癒着起因操作後第10日目, No. 102)

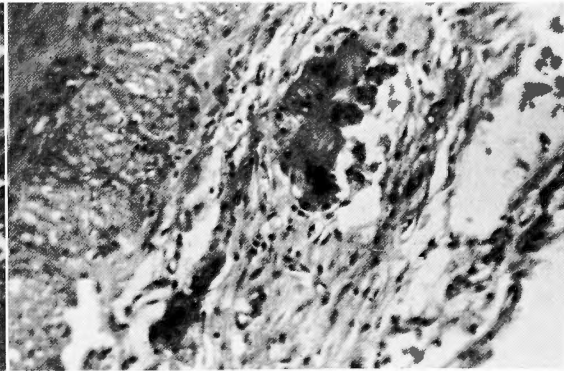


図34 漿膜下織の浮腫性肥厚
(癒着起因操作後第10日目 No. 112)

組織学的所見は第21表に示す如く、漿膜にはさしたる所見は認められない。漿膜の剝離は全く認められず、増生を来した症例もあるがごく軽度である。漿膜下織においては充満血及び出血の認められた症例もあり、或は認められない症例もある。浮腫はごく軽度であるが、ほとんどの症例に見られた。また細胞浸潤は軽度に見られたが、これは概して生理的範囲内にあるものと思われる。線維素、線維母細胞の出現は軽度であるが線維素のほとんど析出されない症例もあつた。筋層には一部に細胞浸潤の認められた症例もあるが軽度である。

第Ⅳ章 総括及び考察

以上の実験成績を総括及び考察するに、腹腔内における重要な防衛機能たる腹膜癒着を不要かつ有害なる場合に、これを抑制せんとする試みの困難なることは言をまたない。その原因が複雑多岐であり、そのす

べてを除去することは全く不可能である。癒着の起る機転については、腹膜内被細胞の損傷脱落について、線維素の析出が癒着を起すといわれ、或はかかる腹膜に他の腹膜が接触する時、始めて両者が膠着、結合組織化して癒着が起ると、Heing & Grasser は述べている。現在癒着防止の実験には二つの方法がとられており、消極的に癒着促進因子を回避或は最小限にくい止めて腸壁を絶えず移動せしめ、或は腸運動を強化せしめて腹膜相互の接着を防止する方法と、他は積極的に腹膜損傷部に対し手術的修復を行い、或は線維素析出から結合組織化までの機転を途中薬剤を以つて遮断する方法とである。一般には後者の方法が取り上げられて研究されて来たのが現状である。著者もこの線に沿うて研究したが、その成績を総括して見ると、Nitrogen Mustard N-Oxide が線維母細胞の増殖を抑制し、癒着防止に効果があるとの観点より実験したが、

5mg/kg, 10mg/kg 注入群においては、癒着防止効果は余り見られないが、20 mg/kg 注入群においては一応見るべき成果をおさめ得た。しかし山田氏の言う如く、線維母細胞の抑制はさほど著明とはいえないことが組織学的検索で判明した。ADONA, Rutin であるが、竹内氏は両剤に線維素の析出を阻止する作用があり、特に ADONA において著明で可成りの癒着防止効果があつたと報告している。著者の実験によれば、両剤とも線維素の析出は抑制され、線維素性癒着の形成も対照群に比して延長されている。これは特に Rutin 使用例において著明であり、癒着形成の程度も軽度であるが、組織学的にも線維母細胞の増殖も見られ癒着防止の目的を果すことはできなかった。P.S.P. ではほとんど癒着防止効果は認められず、却つて癒着の形成を増強していることが判明した。次にヒアルロニダーゼであるが、Craig, Bianchi, Connolly etc の一連の研究によつてヒアルロニダーゼが癒着防止に効果があると報告しているが、著者の実験では、ヒアルロニダーゼ溶液では2000単位及び4000単位注入例において見るべき効果を得たが、他はすべて癒着の形成を来した。ヒアルロニダーゼ末では全例に癒着の形成を来している。ヒアルロニダーゼ溶液隔日注入例では2000~4000単位使用例に一部癒着の形成を認めなかった。これは特に腸運動の抑制されていなかった症例である。一般にヒアルロニダーゼには余り期待すべき効果を認め得なかつた。ACTH 使用例では全例に癒着の発生を認め、組織学的にも満足すべき状態とはいえない。次にヒルドイドであるが、腹膜癒着防止の目的について Lehmann, Boys, Bloor 等のヘパリンによる一連の研究があり、ある者は効果があり、ある者は効果はないと報告しているが、ヘパリンに比してその毒性が弱く、線維素形成阻止作用が強いヘパリン類似物質であるヒルドイドを腸管漿膜の刺戟面を使用し、癒着防止効果の有無について検索したが、腸運動は抑制されず、腸管漿膜に対する刺戟症状もほとんど認められず、25例の使用例で著効を認めたもの21例(84%)、軽度の癒着を認めたもの4例(16%)であり、可成りの癒着防止効果が認められた。組織学的にも対照群に比して線維母細胞の増殖は可成り抑制され、漿膜に対する刺戟も少く、現在までに行われて来た防止剤に比較して可成り有効であることが判明した。

第Ⅴ章 結 語

以上著者は無菌の開腹術後における腹腔内癒着形成

の防止に関し、合成樹脂腹窓家兎を用い種々の実験を行った。

1) Nitrogen Mustard N-Oxide には線維素及び線維母細胞増殖の抑制作用が多少見られ、20 mg/kg 使用例において、一応満足すべき癒着防止効果が認められた。

2) Hyaluronidase はその溶液、粉末共に線維母細胞の増殖が認められ、期待し得べき結果は得られなかつた。Hyaluronidase 溶液及び隔日注入のうち、2000~4000単位使用例において一部に癒着防止効果が得られた。

3) ADONA, Rutin 使用例においては Rutin においてある程度線維素の析出は抑制され、癒着発生の時期が多少延長されているが、満足すべき癒着防止効果は得られなかつた。

4) P. S. P. はその効果を認めなかつた。

5) ACTH は全然効果を期待し得なかつた。

6) Hirudoid は線維母細胞の増殖は著明に抑制され、腸管漿膜に対する刺戟も少なく、腸管運動も抑制されず、著明なる癒着阻止効果を認めた。

撰筆するにあたり御懇篤なる御指導を賜つた自衛隊中央病院研究部小沢二佐並びに御校閲を賜つた病理学教室橋本教授に深謝し、終始御協力を賜つた医局員各位に謝意を表します。

本論文の要旨は昭和33年度第44回日本消化機病学会において発表した。

文 献

- 1) 吉成意之：術後腹膜癒着発生機序の基礎的研究，日消誌，**50**，27，昭27。
- 2) 橋本義雄：腹膜内癒着に関する2・3の問題，治療，**35**，1108，昭28。
- 3) 鈴木茂・栗田彰三：腹腔癒着に関する研究，2・3 抗生物質及び化学療法剤の腹膜癒着に及ぼす影響について，日外会誌，**52**，395，昭26。
- 4) 前田美行：Sulfonamid allergie による腹膜癒着について，日外会誌，**52**，396，昭26。
- 5) 竹内稔雄・栗田彰三・飯岡薫・鈴木秀夫・土本明徳・中安国祐：腹膜癒着に関する実験的研究，全身性素因としての血管透過性と癒着発現との関係について，日外会誌，**57**，778，昭31。
- 6) 田北周平：術後腸管癒着の予防について，治療，**38**，1123，昭31。
- 7) 劉四郎他：ナイトロミンによる腸管癒着防止について，臨床外科，**11**，161，昭31。
- 8) 堀口誠三：ナイトロミンによる腹腔内癒着防止，

- 外科, **18**, 102, 昭31.
- 9) 山田四郎・堀口誠三: ナイトロミンによる腹腔内癒着防止に関する研究, 日本臨床外科医会雑誌, **14**, 146, 昭28.
- 10) 島田信勝・石井良治: 腹部手術に於ける癒着障害, 治療, **36**, 205, 昭29.
- 11) 鈴木茂・栗田彰三: ペニシリンの腹膜癒着に及ぼす影響について, 外科, **15**, 54, 昭28.
- 12) 木本誠二・松葉卓郎: 腹膜癒着防止の問題, 現況の概観と尿素の効果, 臨床外科, **4**, 557, 昭24.
- 13) 前田美行: 腹膜癒着のアレルギー性成因並に個体差に関する研究, 岡山医学会誌, 63年別巻3号, 191, 昭26.
- 14) 佐藤謙・麻生弘・菅野昌彰: 腹腔内癒着防止に関する研究, 日外会誌, **53**, 494, 昭27.
- 15) 春山広臣: 腹膜癒着の発生機序, 特に諸種薬物の腹腔内使用に関する検討, 日外会誌, **53**, 496, 昭27.
- 16) 栗田彰三: 白鼠術後腹膜癒着防止に対するACTHの効果, 日外会誌, **53**, 499, 昭27.
- 17) 橋本義雄・古橋貢・川井一夫: 凝血阻止剤 Hirudoid 軟膏の臨床的経験, 新薬と臨床, **4**, 597, 昭30.
- 18) 徳沢邦輔他: アドナの使用経験, 新薬と臨床, **6**, 29, 昭32.
- 19) 石川浩一・川瀬貞臣・杉山正・大野茂助: 凝血阻止性の軟膏剤 Hirudoid について, 外科, **17**, 849, 1955.
- 20) 宮崎寛明・船橋俊行・昼間哲: Hirudoid 軟膏の皮膚疾患に対する応用, 臨床皮膚泌尿器科, **11**, 337, 昭32.
- 21) 成田稔・上井貞雄: 嚙性足穿孔症に対する Hirudoid 軟膏の効果, 外科の領域, **5**, 728, 昭33.
- 22) 菅野昌彰: サルファ剤, 抗生物質及び尿素の腹腔内使用に関する実験的研究, 日外会誌, **53**, 743, 昭28.
- 23) 田平礼章: 整形外科における Hirudoid 軟膏の使用経験例, 外科, **19**, 674, 昭32.
- 24) 麻生 弘: 手術後腹腔内癒着防止に関する研究, 日外宝, **22**, 310, 昭28.
- 25) 柳原 仟: 拡散因子を用いての外科方面の治療経験, **34**, 434, 昭27.
- 26) 石川浩一: ナイトロミンの一作用点について, 日外宝, **23**, 516, 昭29.
- 27) Craig, R. L. and Bianchi, R. G.: The Effect of Hyaluronidase on Experimental Intestinal Adhesion in the Rat, The American J. of Surgery, **91**, 359, 1955.
- 28) Schiff, C. A., Goldberg, S. L. and Necheles, H.: The Prevention of Abdominal adhesion, Surgery, **25**, 257, 1949.
- 29) Richard C. Britton and David V. Habib: Clinical Uses of Hyaluronidase, Surgery, **33**, 917, 1953.
- 30) Milton A. Streuter, Brawley, Calif.: Hyaluronidase as an Aid in Surgical Dissection, Surgery, **34**, 28, 1953.
- 31) Bloor, B. M., Dortch, H., Jr., Lewis, T. H., Kibler, R. F., and Shepard, K. S.: The Effect of Heparin on Intra-abdominal Adhesions in Rabbits, Ann. Surg. **126**, 324, 1947.
- 32) Lehman, E. P. and Boys, F.: The Prevention of Peritoneal Adhesions with Heparin. An Experimental Study, Ann. Surg., **111**, 427, 1940.
- 33) Van Dyk, O. J.: The Use of Heparin in The prophylaxis of peritoneal Adhesion, **27**, 139, 1950.
- 34) Lehman, E. P. and Boys, F.: Heparin in the Prevention of peritoneal Adhesions: Report of Progress, Ann. Surg., **112**, 939, 1940.
- 35) Lehman, E. P. and Boys, F.: Experimental Prevention of Intraperitoneal Adhesion with Heparin, Surgery, **12**, 236, 1942.
- 36) Chandy, J., and Rhoads, J. E.: Experimental studies on the Mechanism of the formation of intraperitoneal Adhesions, Federation Proc. **5**, 218, 1945.
- 37) Thomas, J., Jackson, G., Portnoff, C., Chandy, J., and Rhoads, J. E.: Further experiments on influence of hyaluronidase on formation of intraperitoneal adhesions in the rat, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **74**, 497, 1950.
- 38) Connolly, J. E. and Richard, V.: The experimental Use of hyaluronidase in the prevention of intertinal adhesions, Stanford M. Bull. **9**, 192, 1951.
- 39) Connolly, J. E. and Richard, V.: The Experimental Use of Hyaluronidase in the Prevention of Intestinal Adhesions, Surg. Forum, American College of Surgeons, p.85, Philadelphia, 1951. W. B. Saunders co.
- 40) Schimert, Struppler: Ueber perkutane Beeinflussung der Blutgerinnung, Münch. Med. Wschr. **6**, 93, 1951.
- 41) Kantzsch: Bemerkungen zur Gerinnungshemmenden Wirkung und Anwendung der Hirudoidsalbe, Deutsche. Med. Wschr. **75**, 1529, 1950.
- 42) Wenning: Erfahrung mit Hirudoid, Münch. Med. Wschr. **7**, 92, 1950.
- 43) Kowalski: Zur Behandlung der Beinvenenthrombose mit Hirudoid Salbe, Ars Medici,

- 8, 44, 1954.
- 44) Kracke : Haematom Behandlung in der chirurgischen Praxis, Med. Klin. **49**, 22, 1954.
- 45) Pichottau, Mayer : Experimentalle Untersuchungen über die perkutane Wirksamkeit Gerinnungshemmender Substanzen, Arzneimittelforschung, **4**, 277, 1954.