

EDH-Adhesive 及びその他の生体接着剤の組織反応, 特に発癌性についての実験的研究

京都大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 半田 肇教授)

上 条 純 成

〔原稿受付: 昭和42年11月14日〕

Tissue Reaction and Carcinogenicity of EDH-Adhesive and Other Plastics in Animals

by

YOSHINARI KAMIJYO

From the Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. HAJIME HANDA)

Coating or reinforcement of the ruptured intracranial aneurysms with a certain material is sometimes chosen as an inevitable or even preferable method in the surgical procedure. Various kinds of materials, such as a piece of muscle, cotton or oxidized cellulose, were applied without producing gratifying results. In recent years many plastic materials, such as methyl methacrylate, polyvinyl vinyliden chloride and epoxy resin, silicon rubber, EDH-Adhesive and methyl 2-cyanoacrylate, have been widely applied as suitable materials for the surgery of intracranial aneurysms.

EDH-Adhesive which was invented in our department in 1960, has the following characteristics: these are good flexibility and elasticity, little stimulation to the tissue, self-sterilizing and easy to handle in the surgical procedure. Thus, there have been several publications so far with their satisfactory results.

Recently histotoxicity of methyl 2-cyanoacrylate has been demonstrated in several institutions. Since our EDH-Adhesive contains methyl 2-cyanoacrylate as one of three components, some doubt of the histotoxicity of EDH-Adhesive has arisen.

The present investigation was undertaken in order to know the chronic tissue reaction of various plastics including EDH-Adhesive when applied to the brain surface, intracerebral space, carotid arteries and intestinal arteries (0.5-1.5 mm in diameter) in dogs. Then, the carcinogenicity was examined in rats and mice for as long as 24 months.

1) Tissue Reaction in the Central Nervous System

When the dura mater was kept open after application of EDH-Adhesive on the brain surface, the film was completely enveloped by a fibrous capsule which was derived from extracranial connective tissue and also surrounded by an infiltration of small round cells and histiocytes outside the fibrous capsule. However, when the dura mater was closed after the procedure, there was almost no infiltration of round cells and histiocytes, or

fibrous encapsulation. In any case reactive changes did not extend beyond the pia-arachnoid membrane. When EDH-Adhesive was injected into the brain substance, it was surrounded by a fibrous capsule, infiltration of round cells and histiocytes, and gliosis. On the other hand, when Eastman 910-Adhesive or Aron Alpha were dropped on the cortical surface, there showed moderate inflammatory reaction and fibrosis, but without extending beyond the pia-arachnoid membrane. When several drops of them were applied, degeneration and necrosis of the brain substance were demonstrated. Tissue reaction of Eastman 910-Adhesive was more severe than those of Aron Alpha.

2) Tissue Reaction in Vessels of Different Sizes

In the case of relatively large arteries, 3-4 mm in internal diameter, EDH-Adhesive and Aron Alpha did not produce any remarkable degeneration, but Eastman 910-Adhesive produced a necrosis of all the layers except in the elastic fibers of the arteries. The periarterial fibrosis and round cell infiltrations have been found and their grades were less remarkable in EDH-Adhesive, Aron Alpha and Eastman 910-Adhesive in that order. When small arteries, 0.5-1.5 mm in internal diameter, were coated with plastic films, only 2 out of 26 cases showed a thinning of the vessel wall and in only one case a thrombus formation was seen in EDH-Adhesive, while in Eastman 910-Adhesive and Aron Alpha groups degeneration and necrosis of the vessel wall were noted in all cases and a thrombus formation was seen in 8 out of 13 cases in Eastman 910-Adhesive and in 2 out of 9 in Aron Alpha 1 or 2 months after the procedure.

3) Destiny of Different Plastics in the Living Tissue

The film of EDH-Adhesive was well adhered to the vessel wall and no change was found in its physical properties within 3 months. Microscopically calcification was found on the film in 3 to 6 months, and then small cracks occurred on the film surface in 12 months, and finally infiltration of the connective tissue into the small cracks of the film surface was noted in 18 months. Macroscopically the film surface was felt firmer, but had good flexibility and elasticity. In the case of Eastman 910-Adhesive and Aron Alpha, they were surrounded by an amorphous mass in 1 or 2 weeks and the initial adhesiveness was almost completely lost. These changes were less in Aron Alpha than in Eastman 910-Adhesive. An amorphous mass composed of fibrin, exudate and tissue debris disappeared in 1 or 2 months and was replaced by severe proliferation of fibrous tissue. The film of Eastman 910-Adhesive was broken down into granules and absorbed in 3 to 4 months, while the film of Aron Alpha was segmented into small pieces in 6 months but finally disappeared completely 18 months.

4) Carcinogenicity of Plastics

When the film of EDH-Adhesive was implanted into the subcutaneous and intraperitoneal space in rats, mesodermal malignant tumors were produced in 5 of 30 cases. Minimum latent period was 13 months and 22 rats survived beyond this period, which means 22.7 per cent in incidence. As a control, a cellophane film was implanted in the same manner and the incidence was 50 per cent (12 out of 24 cases). No malignant tumor was induced when either EDH-Adhesive or cellophane was implanted into the skull. A carcinogenicity of the film seemed to be correlative to the growth of the fibrous capsule.

5) Clinical Experiences

In 4 cases of intracranial aneurysms, whose death was brought about with other causes

10, 10, 21 and 84 days postoperatively, histological examinations were made. The films were firmly adhered to the aneurysmal wall and microscopically neither remarkable reaction nor encapsulation of fibrous tissue was found.

6) Conclusion

Our results confirm the superiority of EDH-Adhesive to other similar plastics for coating or reinforcing the ruptured intracranial aneurysms. Moreover, as carcinogenicity of EDH-Adhesive is related to the formation of a fibrous capsule, EDH-Adhesive may not produce any malignant tumors in the skull. On the other hand, Eastman 910-Adhesive and Aron Alpha cannot be used for reinforcement of the ruptured intracranial aneurysms, for they have an angioneurotic reaction which destroy the aneurysmal wall and the parent vessels.

緒 言

頭蓋内 動脈瘤に直接侵襲を加える場合、動脈瘤の neck に clipping, ligature, 時には trapping を行なうのが理想的であるが、動脈瘤の部位、形状により、これらの操作を常に行ない得るとは限らない。この様な場合、動脈瘤壁の補強により再出血を予防する手段が用いられる。この目的に筋肉片、綿或いは oxidized cellulose 等による wrapping が試みられてきたが、近年高分子化学の進歩に伴って合成樹脂接着剤が使用されるようになり、methyl methacrylate¹³⁾¹⁴⁾²⁶⁾, polyvinyl vinyliden chloride & epoxy resin⁵²⁾, silicon rubber⁵⁵⁾, EDH-Adhesive^{1)2)19)~25)33)45)51)54)} 及び methyl 2-cyanoacrylate⁷⁾⁸⁾²⁸⁾³⁵⁾⁵⁷⁾⁵⁶⁾ 等が現在臨床的に広く利用されている。

EDH-Adhesive は1960年¹⁹⁾我々の教室で開発したもので、methyl 2-cyanoacrylate (Eastman 910 Adhesive) と nitrile rubber (Hycar No. 1041) を等量混合したものに polyisocyanate (Desmodur T) を blend し、共通溶媒である nitromethane を加えたものである。この接着剤は教室の太田⁴⁵⁾が発表している如く、膜形成能が良好で可撓性、弾力性を備え、組織に対する刺激性が少なく、self-sterilizing で使用し易い点などから脳動脈瘤の壁補強に対し、現在最も広く用いられている。

処が、methyl 2-cyanoacrylate の組織毒性が最近問題になるにつれ、これを主成分の一つとして含む EDH-Adhesive についても組織毒性の問題が当然起つてきた。我々の教室では、実験的にも臨床的にも組織毒性は極めて少なく問題にならないと述べて来たが^{22)~25)15)}、これらの実験結果は比較的短期間のものであつたので、私は犬を用いて脳表面、脳実質内、頸動脈(股動脈)(内径3~4mm)及び腸間膜動脈(内径0.5~1.5

mm) に EDH-Adhesive を使用し、急性反応のみならず約18ヵ月に亘る慢性反応について検討した。同時に Eastman 910 Adhesive, Aron alpha 及び ADH-Adhesive (EDH-Adhesive の Eastman 910 Adhesive の代りに Aron alpha を混じたもの) を用いた場合について比較検討し、更にラッテ、マウスを用いて EDH-Adhesive 及び ADH-Adhesive の発癌性の有無、頻度についても検討した。また2, 3の脳動脈瘤の臨床例についても組織学的検索を行なつた。

第1章 生体接着剤の中樞神経及び血管に対する急性及び慢性反応

I. 実験材料及び実験方法

1) 接着剤の種類

イ) EDH-Adhesive (Biobond, Yoshitomi pharmaceutical Co.)

組成は第1表の如くで、Eastman 910, Desmodur T, Hycar No. 1041の重量比は7:3:7となつており、original とやや異なつている(EDH と略す)。

Table 1 Components of EDH-Adhesive (Biobond)

Eastman 910 Adhesive (methyl 2-cyanoacrylate).....	0.07g
Desmodur T (Toluene diisocyanate)	0.03g
Hycar No. 1041 (Nitrile rubber)	0.07g
Trichlor ethylene	0.13ml
Nitromethane	0.70ml
	1.00ml

ロ) Eastman 910 Adhesive

Methyl 2-cyanoacrylate monomer に可塑剤(plasticizer)として高級多価アルコールエステルを、増粘剤(thickening agent)として可溶性ポリマーを、安定剤

(inhibitor) として亜硫酸ガス等が約10%の割合に添加されている (E-910と略す)。

ハ) Aron alpha Sankyo

Ethyl 2-cyanoacrylate⁴⁶⁾ に増粘剤及び安定剤が約2%の割合に含まれていて、可塑剤は含まれていない⁶³⁾ (AASと略す)。

ニ) ADH-Adhesive

EDH-Adhesive の E-910の代りに AAS を同比率に混入した試作品である (ADHと略す)。

2) 接着剤の使用法

イ) EDH及びADH は被塗布面を可及的乾燥させて (乾いたガーゼで拭き取る程度) から毛筆で出来るだけ薄く coating し、37~40°Cの熱風を送ると2~3分間で弾力性のある film が得られる。これを2~3回繰り返して必要な厚さを得る。

ロ) E-910及びAASは被塗布面をやはりガーゼで拭き取り滴下するか、polyethylene の棒で塗布する。木製の applicator 或いは spray なども工夫されている。僅かな水分の存在の下で重合して硬くもろい膜を形成する。これに要する時間は30秒から数分であり、E-910の方がAASより重合時間が短い。水分が多量に存在すると重合速度は速められ、低分子量の polymer となり、重合熱も高くなる。多量を用いると40~60°Cの熱を発生することがある。

3) 実験方法

雑種成犬38頭を用い、上述の接着剤を脳表面、頸動脈 (股動脈) (内径3~4mm)、腸間膜動脈 (内径0.5~1.5mm) に coating 或いは脳実質内に注入した。手術は全てネブタール静脈内麻酔下に無菌的に行なつた。術後局所に P. C. 20万単位を注入した。

i) 脳表面 coating

両側頭頂側頭部骨破壊的開頭術を行ない脳表面に上述の接着剤を coating した。一侧にはEDHを、他側は他の三種を対照として用い、更に対照として3例で脳表面を乾燥した後生理想食塩水を滴下しただけにとどめた。硬膜は開放したものと閉鎖したものとの2群に分けて行なつた。

ii) 脳実質内注入

両側頭頂部に trepanation を行ない硬膜の上からEDHを夫々0.1cc, 0.2cc脳実質内に刺入注入した。

iii) 頸動脈外膜 coating

総頸動脈及び股動脈 (内径3~4mm) を長さ2~1cmに亘つて周囲から剝離し一侧はEDH, 他側はADH, E-910, 或いはADHを coating した。vasa vasorum を

損傷すると外膜内出血を来し暗赤色に変色して正確な判定は得られないので注意して行なつた。

iv) 腸間膜動脈外膜 coating

腸間膜動脈 (内径0.5~1.5mm) は神経及びリンパ管と併行しており、更に腸間膜を栄養する細動脈を分岐しているので、剝離に当つては特に注意を要した。神経は圧排或いは切断し細動脈を損傷しないようにして長さ1~1.5cmに亘つて coating した。

4) 染色方法

10%ホルマリン (中枢神経組織は10%中性ホルマリン) で2~3週間固定し、パラフィン切片を作製した。染色は Hematoxylin Eosin 染色, Van Gieson 染色, Elastica-Van Gieson 染色, Mallory's PTAH 染色 (グリヤ組織) 及び Cresyl Violet-Luxol Fast Blue 染色 (神経細胞及び髄鞘) を行なつた。

II. 実験結果

各種接着剤の使用例数及び観察期間は第2表の通りで、最低1週間から最高18ヵ月である。

1) 中枢神経に対する各種接着剤の反応

i) 脳実質内注入群

この群はEDHだけについて行なつた。

注入後2ヵ月から12ヵ月まで7例について観察を行なつたが、神経学的異常所見は認めなかつた。1例が脳室内に入つたが他は実質内に柱状或いは球状に存在していた。後者の中には血腫を包み込んだ状態になっていたものがある。この例は注入時出血を来し、その後にEDHが重合したことを示すもので、EDHは一定の厚みをもつて連続的に恰かも coating を行なつたかの観を呈していた。何れの例においても、注入されたEDHは種々の厚さの結合織被膜で被われその外層に小円形細胞、大型の histiocyte の浸潤及び gliosis を認めた (Fig. 1)。膿瘍の形成は1例も認めなかつた。

ii) 脳表面 coating 群

a. EDH-Adhesive

イ) 硬膜開放群

EDHを pia-arachnoid の上から脳表面に coating し、硬膜を閉鎖せずに、筋肉でこれを被い、1週間から18ヵ月迄16例について観察した。1~2週間では film 全周に亘つて、fibroblast の出現と少数の小円形細胞の浸潤を認めた (Fig. 2)。2~4週間では、膠原線維が増加すると共に fibroblast は漸次 fibrocyte になつて、1~2ヵ月ではほぼ完成された線維組織となつた (Fig. 3)。fibrosis の程度は film の外側に著明で、脳表面側の方が少ないが、両者は連続的で fibrous capsule を形

Table 2 Tissue Reactions of Plastic Adhesives in Different Tissue Organs : Their Observation Periods and Numbers

Observation Period	1 (week)	2	1 (month)	2	3	4	6	12	18	Total
Intracerebral Injection EDH (0.1~0.2ml)				2	2	2		1		7
Brain Surface										
EDH Dura Opened	2	2	2	2	2		2	2	2	16
Dura Closed		1	2		1	2				6
E-910		1	1		1	1				4
AAS		1	1		2		1		1	6
ADH	1									1
Control		1	1		1					3
Common Carotid Artery										
EDH	2	2	3	2	1		1	2		13
E-910	1	1	1							3
AAS	2	2	3	1	1					9
ADH	1						1			2
Control		1	1	1						3
Mesenteric Artery										
EDH		2	2	10	8	1				26
E-910		1	4	1	2	2				13
AAS		4	4		1					9
Control		2	1	1	1					5

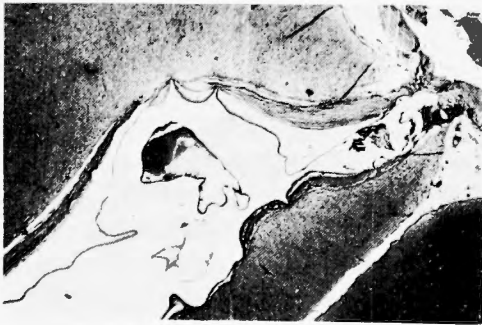


Fig. 1 Tissue reaction of EDH-Adhesive in a dog. Four months after its intracerebral injection. EDH-polymer is enveloped with thin layers of collagen fibers, small round cells and reactive gliosis. No neuronal death beyond the capsule. H. & E. $\times 12$

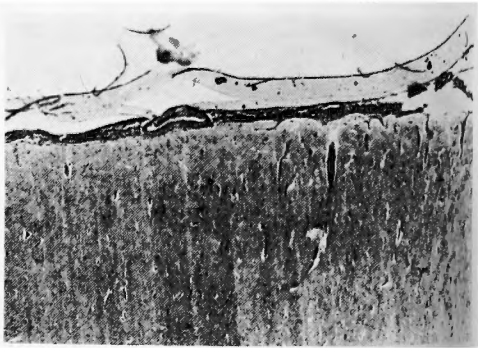


Fig. 2 Tissue reaction of EDH-Adhesive. One week after application on the brain surface of a dog without closing the dura. EDH-film separated from cerebral cortex by zone of cellular reaction. No death of cortical neurons. H. & E. $\times 30$

成していた (Fig. 4)。2ヵ月前後になると fibroblast は殆んどなくなり、線維組織と脳表面の間に大型の histiocyte と少数の小円形細胞だけとなった。6ヵ月を過ぎると fibrous capsule は増殖することなく、元の状態

を維持するか、fibrous capsule の外側に小円形細胞が限局的に密集している部分が認められた。このような傾向は18ヵ月後でも同様であつた (Fig. 5)。脳実質への影響は1例を除いて殆んどなく、少数の glia の出現を



Fig. 3 Tissue reaction of EDH-Adhesive in a dog. Eight weeks after application on the brain surface without closing the dura. H. & E. $\times 12$



Fig. 4 Tissue reaction of EDH-Adhesive in a dog. Three months after application on the brain surface without closing the dura. A fibrous capsule around EDH-film is noted. No loss of cortical neurons. H. & E. $\times 12$

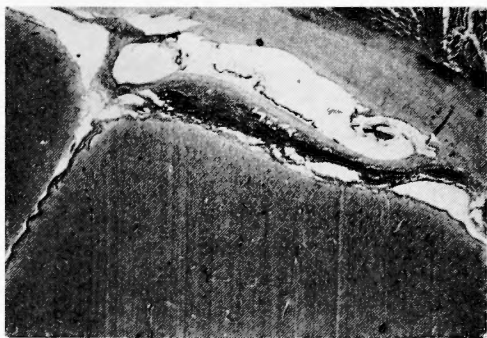


Fig. 5 Tissue reaction of EDH-Adhesive in a dog. Eighteen months after application on the brain surface without closing the dura. No change in the fibrous capsule is seen, but small round cell infiltrations are noted outside the fibrous capsule. H. & E. $\times 12$

認めた他は神経細胞の変性, 脱髄等を認めなかつた。

EDH の物理的性状の変化は, 3 ヶ月までは肉眼的にも, 組織学的にも全く認めなかつた。4~6 ヶ月になると組織学的には film 表面に calcium 沈着を来し, 6~12 ヶ月で calcium 沈着は漸次増加すると共に表面は不規則な微細凹凸状となり, 18 ヶ月のもものでは小さい亀裂を生じ, calcium 沈着の増加と共に膠原線維の侵入も認めた。肉眼的にはやや硬化した程度で, 厚さも元通りで弾力性は残有し, 細長く切つてこれに張力を加えるとよく伸展した。

ロ) 硬膜閉鎖群

EDH を pia-arachnoid の上から脳表面に coating した後, 硬膜を縫合閉鎖した 6 例について, 2 週間から 4 ヶ月まで観察した。

EDH-film の周囲には fibroblast の出現, 膠原線維の沈着及び円形細胞浸潤を殆んど認めなかつた。pia-arachnoid membrane には殆んど反応を認めず (Fig. 6), EDH-film は 1 ヶ月後も, 比較的良好な接着力を示していた。縫合閉鎖された硬膜は著明に肥厚を示していたが, film を結合組織で被包する傾向は全く認めず, film との間に間隙があり髄液の流通を認めた。肥厚した硬膜の中に存在する絹絲の周囲には線維芽細胞, 円形細胞浸潤が僅かに認められた。脳実質内に対しては, 硬膜開放群と同様, 殆んど変化を認めなかつた。

b. Eastman 910-Adhesive 及び Aron Alpha

この群は総て硬膜を開放したままである。



Fig. 6 Tissue reaction of EDH-Adhesive in a dog. Four month after application on the brain surface following closure of the dura. Although hypertrophic change of the dura is seen, an EDH-film is not enclosed by a fibrous capsule and little reaction is noted in the pia-arachnoid membrane. H. & E. $\times 12$

E-910は2週間から1ヵ月まで4例、AASは2週間から18ヵ月まで6例観察した。肉眼的にはE-910は2週間後にはやや黄色を帯び、硬くもろい結晶になり、接着力は全くなく、脳表面と周囲組織の間に単に介在しているだけで、触れるとぼろぼろとはかれる。1～2ヵ月後には、顆粒状となつて周囲組織が入り込み分節され、3～4ヵ月後には肉眼的には殆んど消失して認められなかつた。AASは2週間から1ヵ月では、半透明な硬い膜状を呈して殆んど塗布時の状態を保っているが、接着力はE-910と同様全く認められなかつた。2～3ヵ月後には周囲組織が侵入して分節化が起り小片状となり、6ヵ月後には尚残っていたが、18ヵ月の例では消失し、全く認められなかつた。

組織学的には両者共、質的に同様な反応を示した。2週間で接着剤は amorphous mass にかこまれ、その周囲には多数の内形細胞及び少数の多核白血球の浸潤と fibroblast の出現を認めた (Fig. 7. a, b) amor-

phous mass は fibrin 浸出液及び debris から成っている。1～2ヵ月になると fibrosis はほぼ完成し amorphous mass は殆んど消失して、著明な線維組織は円形細胞の浸潤と巨細胞の出現を伴つていた。E-910とAASとの差は amorphous mass 及び浸潤細胞が量的に異なり、AASの方が少なかつた。E-910は1ヵ月後には表面から次第にエオジン好性となつてピンクに染まり、中心部まで不規則網状にエオジン好性の部分が延びており (Fig. 7. a), 3～4ヵ月になると、顆粒の減少と共に浸潤細胞は急速に減少し、4ヵ月では顆粒は殆んど認めなかつた。これに対して、AASでは固定、染色の過程で脱落し cleft として認められ、1～2ヵ月では表面は直線的で、処々分節されている程度であるが、時日の経過と共に次第に小片化していた。6ヵ月後でも尚小片状に存在して周囲の著明な fibrosis と円形細胞を主とした浸潤を認めた。

E-910及びAASを脳表面に1～2滴滴下した群では pia-arachnoid barrier を越えて、脳実質に直接作用は及ばないが、5滴を滴下すると、E-910では60℃前後、AASでは40～50℃の重合熱を発生し、3ヵ月後の標本では両者共 pia-arachnoid barrier は破壊されて実質の変性及び壊死を認めた (Fig. 8. a, b)。この例はAAS滴下側で Jacksonian type の痙攣発作を起した。ADHは1週間後だけであるが、EDHと同様の反応を示した。形成された film は EDH とは異なつて波状線維性の層状を呈していた (Fig. 9)。

2) 血管に対する接着剤の作用

i) 頸動脈 coating 群

a. EDH-Adhesive

1週間から12ヵ月まで13例行なつた。外膜に密着し



Fig. 7 a. Tissue reaction of Eastman 910 Adhesive in a dog. One month after application on the brain surface. Refractile glue surrounded by layer of fibrin, heavy inflammatory infiltrate and granulation tissue. No loss of cortical neurons. H. & E. $\times 20$



Fig. 7 b. Tissue reaction of Aron Alpha, 1 month after application on the brain surface. Reactions similar to those with Eastman 910 Adhesive. H. & E. $\times 12$

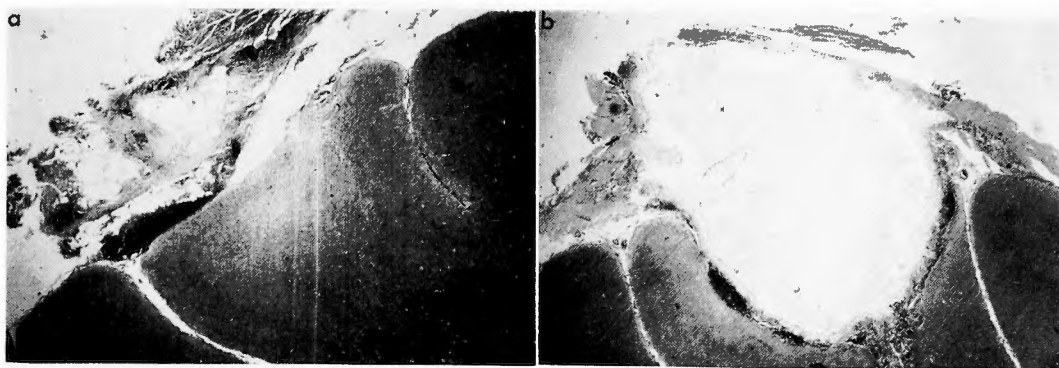


Fig. 8 Tissue reaction, 3 months after application of 5 drops of glue (a. Aron Alpha, b. Eastman 910 Adhesive) on the brain surface of a dog. a. : It is noted that the pia-arachnoid barrier has been destroyed and brain substance degenerated. Refractile glue surrounded by fibrous tissue and small round cells. b. : Severe destruction of the pia-arachnoid and the degeneration of the brain substance. Refractile glue replacing the loss of brain substance is seen. H. & E. $\times 12$.

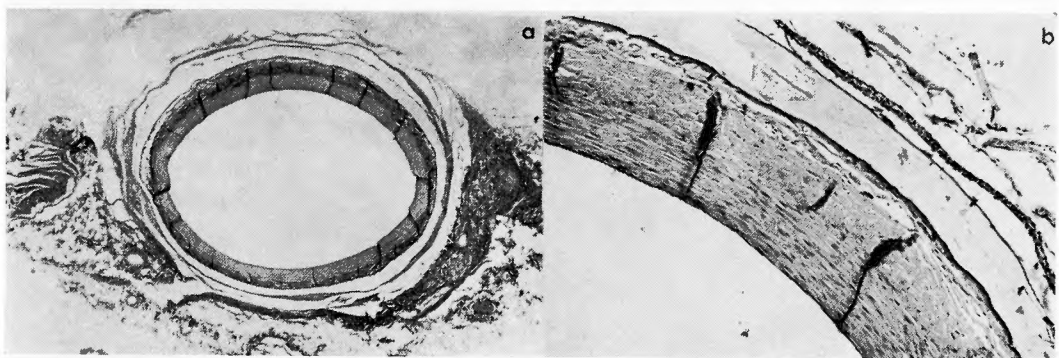


Fig. 10 The common carotid artery of a dog coated with EDH-Adhesive. Five weeks later EDH-film almost completely adhered to the adventitia and no reaction is noted in vessel wall proper. Slight perivascular foreign body reaction is seen. a. Van Gieson $\times 12$ b. H. & E. $\times 50$

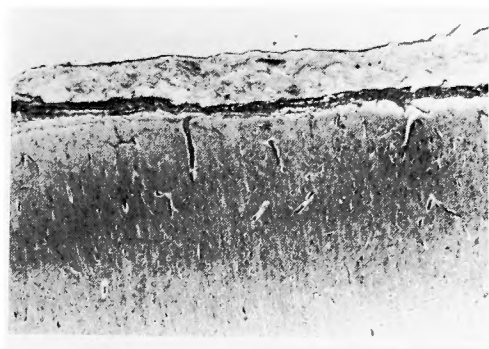


Fig. 9 Tissue reaction of ADH-Adhesive in a dog. One week after application on the brain surface. To show the wavy course of lamellar structures of ADH-film. Compare with Fig. 2 (EDH-Adhesive). H. & E. $\times 30$



Fig. 11 The common carotid artery of a dog coated with EDH-Adhesive. Six months later. Tendency of hyalin degeneration with small round cell infiltration is noted. Van Gieson $\times 12$.

て全周に亘って coating した場合には、1～3ヵ月の間は血管壁に殆んど変化を認めなかつた (Fig. 10). 6ヵ月になると、外膜はやや薄くなり一部 hyaline 変性に陥つていると思われる部分が認められた (Fig. 11). 接着力は6週間～2ヵ月までの例ではEDH-filmが薄い fibrin の層を介して、外膜とよく接着しており剥がそうと思えば外膜の一部と共に剥がれる程であつた。その後は fibrin の層は殆んど認められなかつた。

一方 EDH-film の外周には、種々の程度の fibroblast の出現、円形細胞浸潤が認められた。1週間後には、film に接して2～3層の fibroblast が取り巻き、これに接して更に小円形細胞の浸潤が認められた。2週間乃至1ヵ月後には膠原線維が出現し、2～3ヵ月後には薄い膠原線維層に fibrocyte と少数の fibroblast が混在し、その外周に種々の程度の小円形細胞の浸潤が認められた。著明なものではリンパ臍胞を思わせる様に密集しているものもあつた。6ヵ月、12ヵ月後でも基本的には同様であり、線維組織が増殖してくることなく、肉眼的には周囲組織との癒着は全くなく、coating された film の周囲に極めて薄い線維性の被膜を認めるだけであつた。

EDH-film を血管壁に部分的に coating した場合又は coating に際して外膜と film の間に間隙の生じた場合には、film 外周の反応がその間隙から film 内周に入り込み、外膜と film との間及び外膜にも円形細胞の浸潤を認めた (Fig. 12). しかし、血管壁にはいずれの場合も血栓形成は認めなかつた。

b. Aron Alpha 及び Eastman 910-Adhesive

AASは1週間から3ヵ月まで9例、E-910は1週間から1ヵ月まで3例行なつた。AASでは、1～2週間は

可成り良好な膜様状態を示し、その周囲は amorphous mass によつて取り巻かれていた。血管壁には殆んど変化を認めないが、AAS-film 外周には円形細胞の浸潤は軽度であるが、著明な fibroblast 及び膠原線維の出現を認めた。4週間後には AAS 外周に巨細胞が出現し、film も処々が亀裂を生じて結合組織によつて仕切られていた (Fig. 13). 1～2ヵ月になるとAASの周囲の amorphous mass は消失し、3ヵ月後ではAASも小片に分節されて、漸次稠密になつて来た結合組織によつて完全に取り巻かれ、恰かも AAS が外膜内に取り込まれたかの觀を呈した (Fig. 14). 円形細胞の浸潤、巨細胞の出現は1～2ヵ月の間が最も著明で、初期及び3ヵ月後では軽度であつた。中膜壊死、線維化は認めなかつたが血栓形成を認めたものが2例あつた。

E-910では血管壁の弾性線維を除く、全層の壊死及

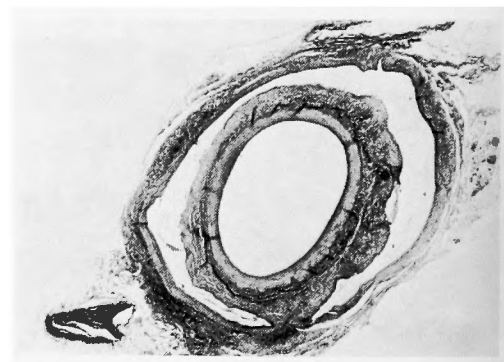


Fig. 12 Twelve months after coating with EDH-Adhesive of the common carotid artery of a dog. Perivascular foreign body reaction extends to the periaortivital space from a slit of EDH-film. Little reaction in vessel wall is noted. Van Gieson $\times 12$

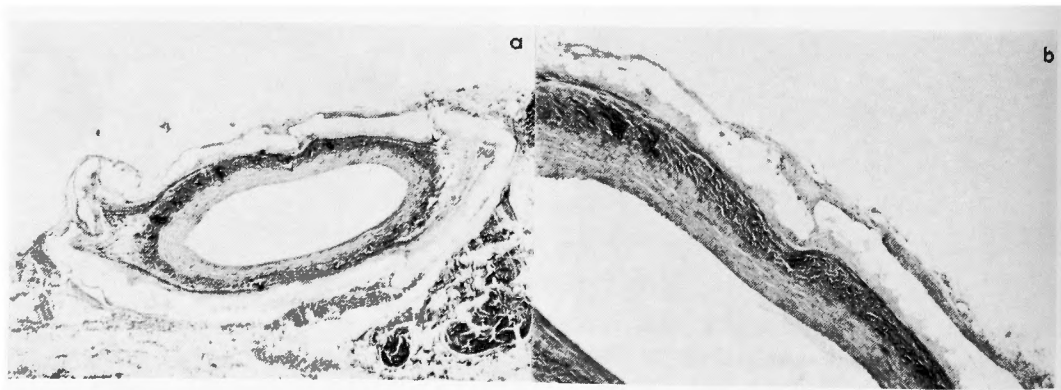


Fig. 13 The common carotid artery of a dog coated with Aron Alpha. One month later, adventitia separated from glue by amorphous mass. Little reaction is noted in the vessel wall. Van Gieson $\times 12$ (a) $\times 50$ (b)

び細胞浸潤を認めた (Fig. 15). 血管周囲の所見は, AAS と基本的には同様であつた. 1ヵ月までの結果で, 血栓形成を1例認めた.

n) 腸間膜動脈 coating 群

EDH とE-910及び AAS との間に歴然とした差が認められた. 前者では中膜の壊死, 線維化及び血栓形成が殆んどないのに対して, 後二者では殆んどがその像を示した. その他の基本的な反応態度は, 頸動脈のそれとほぼ同様であつた (Fig. 16). EDH では26例中1例に, 中膜線維化及び血栓形成を認め, 2例に血管壁全層の菲薄化を認めた他は頸動脈群と同様であつた (第3表). 然し全周 coating の場合でも, film 内周に小円形細胞の浸潤を認めるものが多かつたが, これは coating の長さが短いので長軸の方向から film 外周の反応が侵入して来たものと思われる.

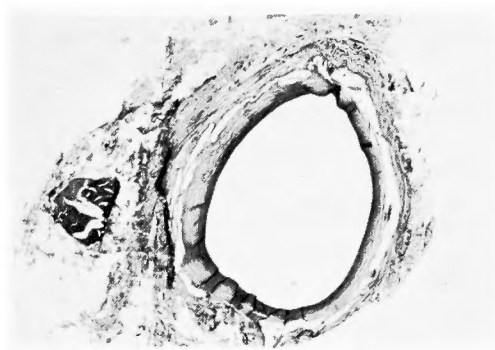


Fig. 14 Three months after coating with Aron Alpha of the common carotid artery of a dog. The clefts which represent the side of glue deposition are surrounded by dense connective tissue and some degree of small round cell infiltrations. H. & E. $\times 12$

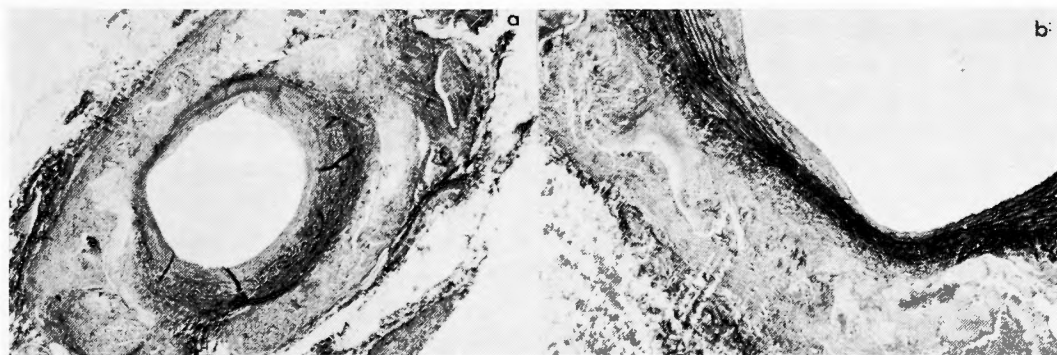


Fig. 15 One month after coating with Eastman 910 adhesive of the common carotid artery of a dog. The marked thinning with persistence of the elastic tissue of the vessel wall is noted. Refractile glue surrounded by heavy polymorphonuclear exudate is to be stressed. Elastica Van Gieson $\times 12$ (a), $\times 50$ (b).



Fig. 16 Branch of the mesenteric artery of a dog coated with EDH-Adhesive. Four months later, no reaction is noted in the vessel wall. Moderate perivascular foreign body reaction is seen. Elastica Van Gieson $\times 40$

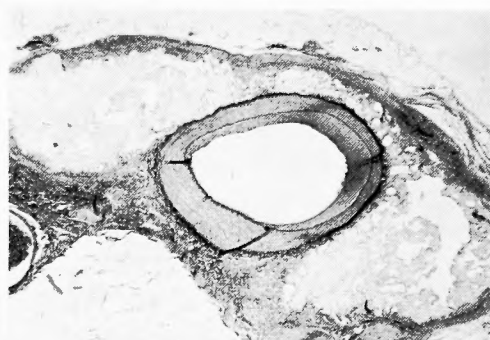


Fig. 17 Branch of the mesenteric artery of a dog coated with Eastman 910 Adhesive. Three months later, intimal proliferation and complete replacement of the media by the fibrous tissue at the site of application. Refractile glue still present at this stage, surrounded by small round cells and granulation tissue. Elastica Van Gieson $\times 30$

Table 3 Tissue Reactions of Different Plastics in the Common Carotid and Mesenteric Arteries

	No.	Necrosis, Medial Thinning or Fibrosis	Thrombosis
Comm. Carot. Art.			
EDH	13	0	0
E-910	3	3	0
AAS	9	0	2
ADH	2	0	0
Mesenteric Art.			
EDH	26	2	1
E-910	13	13	8
AAS	9	7	2



Fig. 18 Branch of the mesenteric artery of a dog coated with Aron Alpha. One month later. Marked thinning of the media with persistence of the elastic tissue. Elastica Van Gieson $\times 30$

E-910では13例中全例が、壁の菲薄化 或いは中膜線維化及び血栓形成を認めた (Fig. 17)。しかし、完全閉塞を来したものはなかった。血栓形成は13例中8例で、2ヵ月以後の例に認められた。

AAS でもほぼ同様で、9例中2例に血栓及び壁の線維化を来し、他の7例は壁の菲薄化を来していた (Fig. 18)。

III. 考 察

EDH-Adhesive を脳表面 (pia-arachnoid membrane) に塗布した場合、硬膜を閉鎖すれば硬膜の肥厚を示すだけで、殆んど異物反応を認めず、EDH-film と硬膜の間には髄液が流通する。硬膜を開放した場合は、頭蓋外組織に由来する結合組織が著明に増殖して EDH-film を被包し、小円形細胞及び大型の histiocyte の浸潤を種々の程度に認める。これは頭蓋外組織の異物反応性が旺盛であるのに対し、硬膜及び pia-arachnoid の

様な covering membrane は自らの連続性を恢復するだけで、EDH-film を被包する傾向は殆んど無いことを示す。いずれの場合でも、脳実質に対する影響は無視出来る程度である。これに対し脳実質内に EDH 液を注入した場合、結合組織の膜により被包されその外周に小円形細胞、大型の histiocyte, fibrocyte の浸潤と gliosis を認める。これは実質が破壊された場合は、頭蓋内と云えども pia-arachnoid 及び血管に由来する結合組織が活動して異物を被包することを示すものと思われる。

血管壁に対しても内径の大小を問わず、壊死及び血栓形成は殆んどない。EDH-film は外膜と極薄い fibrin の層を介して可成り強力に接着しており、2~3ヵ月まで持続する。この期間は外膜の増殖は殆んどなく、初期 coating 像そのままの様な観を呈する。これに対し血管周囲 (film 外周) の組織は可成り反応性に富んでいて fibroblast、小円形細胞の浸潤が認められる。6ヵ月になると外膜はやや菲薄化して、ヒアリン変性を来した部分も認められ、圧迫による vasa vasorum の血行障害によるものと思われる。細小動脈 (内径0.5~1.5mm) では、大多数において血管壁への影響は認められなかったが、血管壁全体が菲薄化して、殆んど弾力線維だけとなつているものがあつた。これは EDH の毒性によるものではなく、機械的 (圧迫) 因子による壊死と思われる。この事実は脳動脈瘤の EDH による補強の際、主幹動脈の全周に亘る coating に対する警告と思われる。もしその必要のある時は、その長さを最小限にとどめるべきであろう。

EDH の組織内に於ける運命は、3ヵ月までは物理的変化は全く認めない。6ヵ月になると film の表面に calcium 沈着を来す。これは進行的であつて量が増すと共に film 深部に浸入する。18ヵ月前後になると歯齧

状に結合組織の侵入を伴うようになる。組織内にあつて徐々にではあるが、分解されていることは事実である。3ヵ月後に物理的性状の変化を来したとの報告⁶¹⁾もあるが、これは使用方法の検討不足による誤認と思われる。多くの polymer が組織内で種々の速度で分解され、主として尿及び便などから排泄されることは、アイソトープでラベルして行なわれた実験で明らかになっている¹¹⁾⁴⁹⁾。

ADHも基本的にはEDHと同様な態度をとるか、異物反応がやや軽い。形成された filmの構造は、波状線維性でこれが層状に重なつた形をなし、EDHと較べてやや硬い。この様に alkyl 基の炭素原子を一つ増しただけで異つた様相を呈することは、化学構造のみから組織反応を予測することは困難で、更にいろいろのものについて試みる必要のあることを示唆している。

E-910及び AAS は、1ヵ月前後までは amorphous mass (fibrin, 壊死物質、浸出液)の中に浮いているような感じで、その周囲に fibroblast, round cell, giant cell 及び多核白血球が浸潤し膠原線維も著明に出現してくる。これらは Dutton¹⁵⁾の所見と一致する。その程度はAASの方が軽度である。amorphous mass の出現によつて、初期接着力は失なわれるものと考えられるか、その時期は24時間以内に始まると云われる¹⁵⁾。

1～2ヵ月で amorphous mass は消失し fibrosis は完成され、膠原線維が増加してくる。接着剤は細分化されて、結合組織によつて囲まれ film状を呈さない。細分化はE-910では網状から顆粒状に、AASでは板状の小片になつて行き、その速度は前者の方が速く4ヵ月前後で消失するのに対し、後者では6ヵ月乃至1カ年間存在する。塗布した量によつて消失する時期は異なる。組織学的には polymer の分解過程は、多くの研究者が指摘している如くエオジン好性によつて表現されているように思われる。E-910は2週間～1ヵ月で中心部にまで不規則斑状のエオジン染色性を示すのに対し、AAS ではこの時期には中心部には及ばない。脳表面に塗布した場合、1～2滴では pia-arachnoid barrier を越えて脳実質に病理学的変化は及ぶことはない。然し5滴を滴下した場合に、脳実質の壊死を認めた。これはE-910の方に強く、AASでは軽度であつた。滴下時急速に重合したための重合熱も関与して、pia-arachnoid barrier が破壊されたことによると考えられる。諸家の神経組織に対するE-910の反応と比較してみると、Kline³²⁾等が5滴(犬)、Yashon⁶⁰⁾等は3～6滴(兎)用いて夫々皮質の壊死を認めているが、

Dutton¹⁵⁾等は猫に少量を用いて皮質の壊死を認めていない。脳実質内注入例では、Johnson³¹⁾、Dutton¹⁵⁾等が夫々犬猫について行なつており、いずれも fibrosis, gliosis 及び炎症反応を認めている。視神経、末梢神経についても脱髄、軸索腫脹及び消失など(Kline等³²⁾、Dutton等¹⁵⁾)が認められている。

血管壁に対しては、E-910が比較的大きい血管(内径3～4mm)でも中膜の壊死、線維化を来すのに対し、AASではこれをきたさない。小血管(内径0.5～1.5mm)では両者共に壊死、壁の菲薄化、線維化及び血栓形成を認める。血管壁の壊死、菲薄化は2週間後では全例認め、線維化及び血栓形成は1～2ヵ月後のものに認めていることから、これらは病理組織学的変化の時間的な過程を示しているにすぎず、結局は線維化、血栓形成に至るものと考えられる。以上の結果からEDHの血管壁に対する影響は主として mechanical factor であるのに対し、E-910及びAASでは chemical factor が関与しているものと思われる。

血管壁に対するE-910の反応については多くの報告があるが、外径が3～5mm位の太いものと、0.5～2mmの細いものとでやや異なつた像を示す。いずれの場合でも弾力組織を除く全層、或いは中膜に壊死及び細胞浸潤を認め、紡錘状拡張を認めた者(Weissberg等⁵³⁾、Troupp等⁵⁵⁾)もあるし、認めない者(Yashon⁶⁰⁾等)もある。太い血管では、血栓形成は稀であるが細いものでは高率に認められている(Hoppenstein等²⁸⁾、Dutton¹⁵⁾)。これらの結果は私の実験と殆ど同様である。

IV. 小 括

1) 中枢神経に対して

EDHを脳表面に塗布して硬膜を閉鎖した場合、異物反応は殆んど認められない。硬膜を開放した場合には、頭蓋外組織に由来する結合組織によつて被包され、結合組織の被包の周囲に小円形細胞の浸潤を認め、リンパ腔様様に密集することもある。いずれの場合も、pia-arachnoid barrier を越えて脳実質に変化が及ぶことはない。脳実質内に注入した場合には、結合組織の被膜で覆われ、円形細胞の浸潤及び gliosis を認める。

E-910及びAASを脳表面に1～2滴塗布した場合は、かなり強い炎症反応及び fibrosis を示すが pia-arachnoid barrier は越えることはない。これに対して4～5滴、滴下した場合は、脳実質の変性壊死を来す。E-910はAASに較べて反応が強い。

2) 血管組織に対して

内径が3～4mmの比較的大きい血管に対しては、

EDH, AASでは血管壁に変性を認めないが, E-910では弾力線維を除く全層の壊死を認める。血管周囲には細胞浸潤, fibrosisを来すがEDHが最も軽度でAAS, E-910の順に著明となる。内径が0.5~1.5mmの小血管では, EDHでは26例中2例に血管壁の菲薄化及び1例に血栓形成を伴う壁の線維化を認めたのに対し, E-910及びAASでは全例血管壁の変性壊死を認め, 1~2ヵ月以後には血栓形成を認める。

3) 接着剤の組織内に於ける運命

EDHは塗布後極めて薄いfibrinの層を介して, 組織と接着しており初期接着力は, かなりよく保たれている。2~3ヵ月はこの状態が続く。3ヵ月を過ぎるとfilm表面にcalcificationを認め始め, 6ヵ月後には殆んど全例calcificationを認める。12ヵ月になるとfilm表面は, calcificationの増加と共に小さい亀裂を生じ漸次深部に及ぶ。18ヵ月以後のものでは, 亀裂に結合組織が侵入してくるが, 肉眼的には表面がやや硬く感じるだけで, 伸展性も充分である。

E-910及びAASでは, 塗布後amorphous massによつて囲まれて周囲組織から遊離した状態となる。amorphous massはfibrin, 浸出液或いはdebrisから成り, E-910の方がAASより著明である。Polymerは漸次degradeされて細分化し著明なfibrous tissueによつて取り囲まれる。E-910は早期から表面及び深部から分解されて顆粒状となり, 3~4ヵ月で消失する。AASは表面からのみdegradeされ, 板状, 小片状となつて分節化される。6ヵ月後にも尚存在するが, 18ヵ月後の例には認められない。E-910では分解を受けている面ではエオジン好性となる。

第2章 接着剤の発癌性について

I. 実験材料及び実験方法

生後6週間のWister strain雄ラツテ105匹, 生後8週間のC3H strain雄マウス18匹及びdd strain雄マウス17匹を用いた。ラツテは3群に分け, 第I群は両側腹部皮下に夫々1片ずつと腹腔内に1片, 合計3片のimplantを挿入し, 第II群は更に頭蓋内(硬膜下或いは硬膜外)に1片, 合計4片を, 第III群は頭蓋内だけに1片挿入した。使用した動物がtumor resistant strainかどうかを確かめるために対照としてcellophaneを用いた。

EDH及びADHを無菌的に厚さ約0.3~0.5mmのfilmに重合させたものを1:1000のベンザルコニウム液に1時間つけ, 更に生理食塩水で洗滌する。cellophane

(Vasking 3 $\frac{1}{4}$ H. S., 厚さ115 μ のソーセージケース)は24時間80%アルコールで表面添加物を抽出し, 更に1:1000のベンザルコニウム液に1時間つけて生理食塩水で洗滌した。

implantの大きさは15×15mm及び3×4mmに切り, 前者を皮下及び腹腔内に後者を頭蓋内に用いた。マウスは第I群だけ, 挿入片のサイズは8×8mmと小さいものを用いた。

ネブタール腹腔内麻酔下に無菌的に約10mmの腹部正中切開を加え, 側腹部皮下を鉈的に剝離してポケットをつくり, 創にimplantが現れることのないように充分深く挿入する。腹腔内には同部で開腹して挿入し絹糸で2層に閉鎖した。頭蓋は右の頭頂部に歯科用ドリルで約2mmのburr holeをあけ, 更に3×3mmに拡大してfilmの一边がburr holeから認められなくなるように挿入する。大部分は硬膜外に挿入された。絹糸で皮膚縫合を行なつて手術を終る。抗生物質は用いなかった。

固型飼料を与え鉄鋼のケージで飼育し, 隔日に視診, 1ヵ月毎に触診して腫瘍の発生の有無を確かめた。病死或いは自然死したものを除いて最高24ヵ月生存させ, 腫瘍を発生した例では, 最大直径が4cm以上となつてから屠殺した。13ヵ月以後に死亡或いは屠殺したものについては, 挿入片周囲の組織及び腫瘍組織を全例組織学的検査に供した。

10%ホルマリンで2~3週間固定し, パラフィン切片を作製した。染色はHematoxylin Eosin染色, Van Gieson染色及びMasson's Trichrome染色を行なつた。

II. 実験結果

動物の死亡及び腫瘍の発生分布は第4表に, 腫瘍の肉眼的及び病理組織学的所見は第5表に示す如くである。主な死亡原因は急性肺炎であつた。Plastic filmを挿入したことによつて発育が阻害された例はなかつた。尚ADH群では, 70%の例で術後3ヵ月から白内障が発生した。これに対して第I群では何れのplasticsを用いた例でも1例にも白内障を認めず, EDH第II+III群3例, cellophane第II+第III群に1例, 白内障を来した。しかし, 白内障がplasticsによつて発生したか否か因果関係は不明である。

腫瘍をはじめて触知したのは, 皮下及び腹腔内にfilmを挿入したcellophane, EDH群で共に13ヵ月であつた。24ヵ月観察して, EDH群では5例, cellophane群では12例(内1匹は両側性)腫瘍を認めた。しかし頭蓋内挿入群からはcellophane, EDH何れも1例も認

Table 4 Distribution of Deaths and Occurrence of Tumors in Animals

Survival (months)	0-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24	Total
Male Rats (Wister Strain)									
EDH Group I		1	1		2(1)	4(1)	3(1)	4(1)	15(4)
EDH Group II	1	2	2	1	3	1	2	3(1)	15(1)
EDH Group III	1	3	2	2	2	2	1	2	15
ADH Group II	2	3	4	3	1	2			15
Cell. Group I			1	1	2(1)	5(3)	4(2)	2(1)	15(7)
Cell. Group II		1	2	1	2	4(1)	2(2)	3(2)	15(5)
Cell. Group III	1	2	3	2	1	2	1	3	15
Male Mice (C3H and dd Strain)									
EDH (C3H)			1		1	1	3	4	10
EDH (dd)			1	1	2	3	1	2	10
Cell. (C3H)				1	2	1	2	2	8
Cell. (dd)			1	1	2	1	2		7

Group I : Plastics were embedded in the abdominal subcutaneous tissue and in the abdominal cavity.

Group III : Plastics were placed in the epidural or subdural space.

Group II : Combination of group I and III.

EDH : EDH-Adhesive, Cell. : Cellophane, ADH : ADH-Adhesive

Numbers in parenthesis are the frequency of occurrence of tumors.

Table 5 Gross and Histological Appearance of Tumors Induced in Wister Rats by Embedding EDH Adhesive Film and Cellophane Film

Group	Rat No.	Site	Onset Tissue Proliferation	Mortality	Size of Mass/cm	Gross Appearance	Histological Appearance
EDH-Adhesive Group I	E-1-1	Subcutan	13 months	killed-15 months	6.5 × 7.5 × 9	medullary soft, diffuse central necrosis, ulcer formation.	fibrosarcoma
	E-1-2	subcutan	—	found dead 16 months	1.4 × 1.5 × 1.6	elastic firm, smooth surface, partly hemorrhagic, thin capsule.	fibrosarcoma
	E-1-3	subcutan	—	found dead 21 months	4 × 2 × 3	elastic firm, projected into abdominal cavity, bloody ascites.	fibrosarcoma with osteoid metaplasia
	E-1-4	subcutan	—	killed-terminal	2.5 × 1.2 × 0.7	elastic firm, grossly nodular.	fibrosarcoma with osteoid metaplasia
EDH-Adhesive Group II	E-2-1	subcutan	22 months	killed-terminal	3.5 × 4.7 × 5	elastic firm, smooth surface, thin capsule	fibrosarcoma
Cellophane Group I	C-1-1	subcutan	13 months	killed-15 months	4 × 6 × 7.5	elastic firm, smooth surface, encapsulated, white rubbery in cut surface.	fibrosarcoma
	C-1-2	subcutan	—	found dead 16 months	1.3 × 0.8 × 2.2	elastic firm, smooth surface, thin capsule.	fibrosarcoma

	C-1-3	subcutan	—	found dead 17 months	2×2×0.8	elastic firm, smooth, whitish cut surface, thin capsule.	fibrosarcoma
	C-1-4	peritoneal cavity	—	found dead 18 months	2.2×2.8×2	grossly nodular, elastic firm, partly osseously hard, yellowish plaque in cut surface, disseminated small nodules in abdominal cavity.	malignant mesenchymoma (osteofibro- sarcoma)
	C-1-5	subcutan	—	found dead 20 months	2.6×5×6	elastic firm, smooth surface, partly necrotic.	fibrosarcoma
	C-1-6	subcutan	21 months	killed- 23 months	3×3.4×4	elastic firm, partly cartilagoously hard and milky white, transparent gelatinous mass close to film.	malignant mesenchymoma (osteochondro- fibrosarcoma)
	C-1-7	subcutan	—	killed- terminal	3.1×2×1.8	grossly nodular, elastic firm, milky white around film, thin capsule.	malignant mesenchymoma (chondrofibro- sarcoma)
Cellophane Group II	C-2-1	subcutan	—	killed- 19 months	4×4×1.8	grossly lobular, elastic firm, dark brown incenter.	fibrosarcoma
	C-2-2	abdominal cavity	—	found dead 19 months	3×3×1	nodular, osseous hard, en bloc formation of mesentrium and small intestines, small nodules disseminated in abdominal cavity.	osteogenic sarcoma invaded into the intestine
	C-2-3	abdominal cavity	—	found dead 20 months	3.5×6.2	grossly nodular, osseous hard, en bloc formation of mesentrium and small intestines, continuous infiltration into liver and diaphragm, bloody ascites.	osteogenic sarcoma, metastasised to the liver, diaphragm and small intestine
	C-2-4	subcutan bilateral	—	found dead 24 months	2.3×2.5×2 2×1.8×1.5	elastic firm, smooth surface, whitish gray, thin capsule.	fibrosarcoma fibrosarcoma

めなかつた。

腫瘍はいずれもその中に film を含んであり、自然発生腫瘍は1例も認めなかつた。film は腫瘍の中心部に存在することは稀れて大抵は偏在或いは著しく表層に接近しているものもあつた。全ての film は多かれ少なかれ、彎曲或いは折れ重なつていて、大多数は凹彎側に増殖していた。

腫瘍の病理組織学的内訳は EDH 群では、線維肉腫3 (Fig. 19), osteoid metaplasia (Fig. 20) を伴つた線維肉腫2である。最初に発生した腫瘍1例について移植実験を行なつた処 transplantable であつた。

Cellophane 群では線維肉腫8, 骨形成肉腫2, 混合肉腫3 (Fig. 21), いずれも中胚葉性の悪性腫瘍である。ここで興味を引くことは、腹腔内から発生した腫

瘍は3例、いずれも骨形成肉腫であつた。

発癌率は、最短潜伏期が13カ月であるからこれ以上生存した数で計算すると (第Ⅲ群は除外する), EDH 群では5/22=22.7%, cellophane 群では12/24=50%となる (第6表)。

次に腫瘍を発生しなかつた film についてみる。剖検の際 film が発見出来なかつたものが EDH 群で3,

Table 6 Percentage of Occurrence of Tumors in Animals Survived beyond 13 Months

	No. of Animals	No. of Tumors	Percentage
EDH Group I+II	22	5	22.7
Cell. Group I+II	24	12	50.0

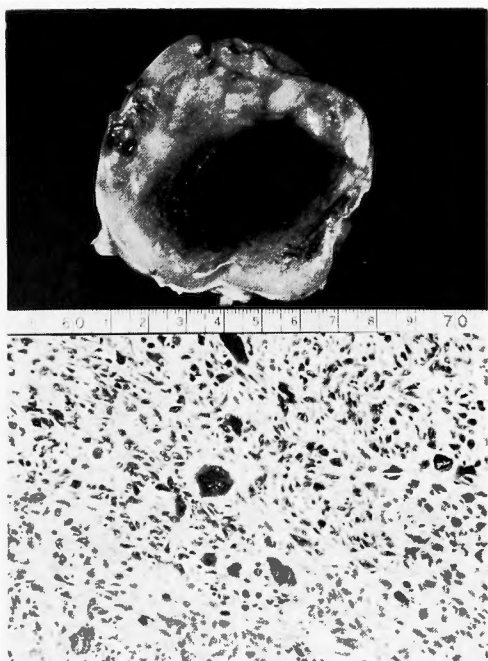


Fig. 19 EDH induced sarcoma, 15 months after imbedding of the film in the abdominal subcutaneous tissue of rat. E-1-1 H. & E. $\times 100$

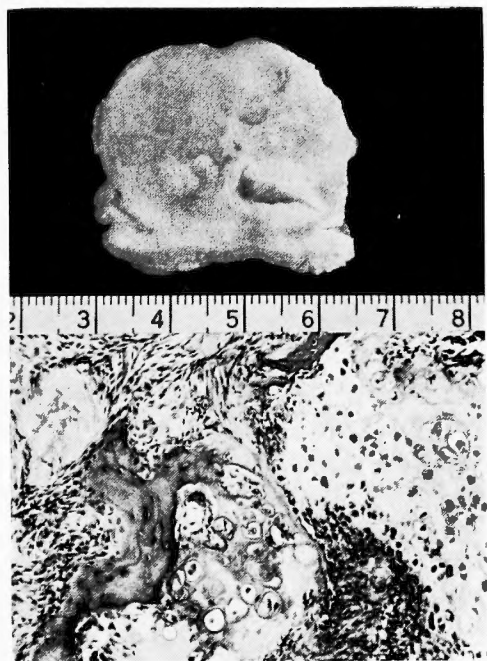


Fig. 21 Cellophane induced malignant mesenchymoma (osteochondrofibrosarcoma). Twenty months after imbedding of the film in the subcutaneous tissue of rat. C-1-6 H. & E. $\times 100$

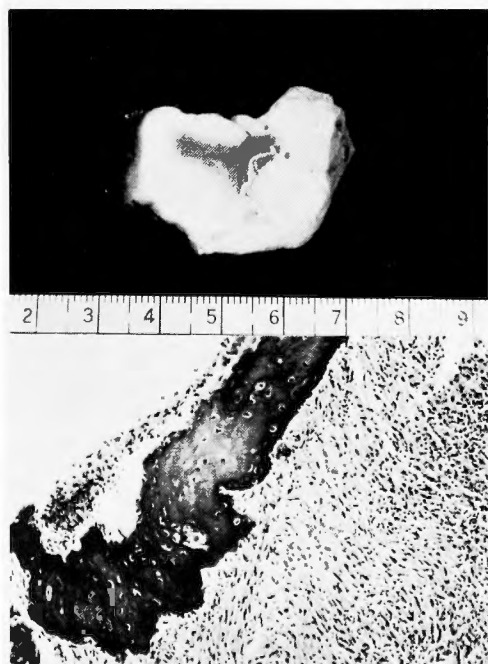


Fig. 20 EDH induced sarcoma with osteoid metaplasia in the subcutaneous tissue in rat. Twenty-one months later. E-1-3 H. & E. $\times 100$

cellophane 群で2ヶあつた。その原因は不明であるが、恐らく機械的に排除されたものと思われる。全ての plastic film は fibrous capsule で包まれていて、この結合組織のポケットは 膠原線維と fibrocyte から成り内面には fibroblast の柄が認められた。Round cell の浸潤をわすかに認める例があつたが、macrophage 或いは巨細胞は認めなかつた。Fibrous capsule の厚さ、密度は種々であるが、一般的に film の彎曲の度合いに関係があり、凹彎側が発育がよく厚くなつていた。細胞成分も比較的乏しいものから、可成り多いもの更には、壁の一部に於いて限局的に著明な fibroblastic proliferation を来しているものもあつた (Fig. 22)。その中には異型性が強く、既に肉腫性に変化していると思われる像も認められた。fibrous capsule の性質について EDH 群と cellophane 群と比較してみると cellophane 群の方が厚く、dense で avascular 及び acellular であつた (Fig. 23. a.)。これに対して EDH 群に於ては粗で少数の円形細胞及びヘモジチン沈着を認めた (Fig. 23. b.)。限局的な fibroblastic proliferation は EDH 群で implant 36ヶの内3例、cellophane 群では37ヶの内8例に認めた。このうち異型性の強いものが後者で2

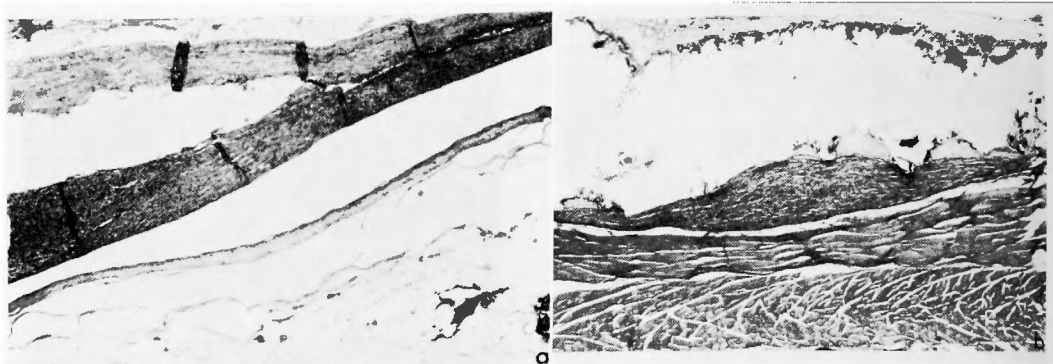


Fig. 22 Fibroblastic proliferation induced by a cellophane (a) and EDH (b) film. Fourteen (a) and twenty (b) months after implantation in the abdominal subcutaneous tissue of rat respectively. H. & E. $\times 20$

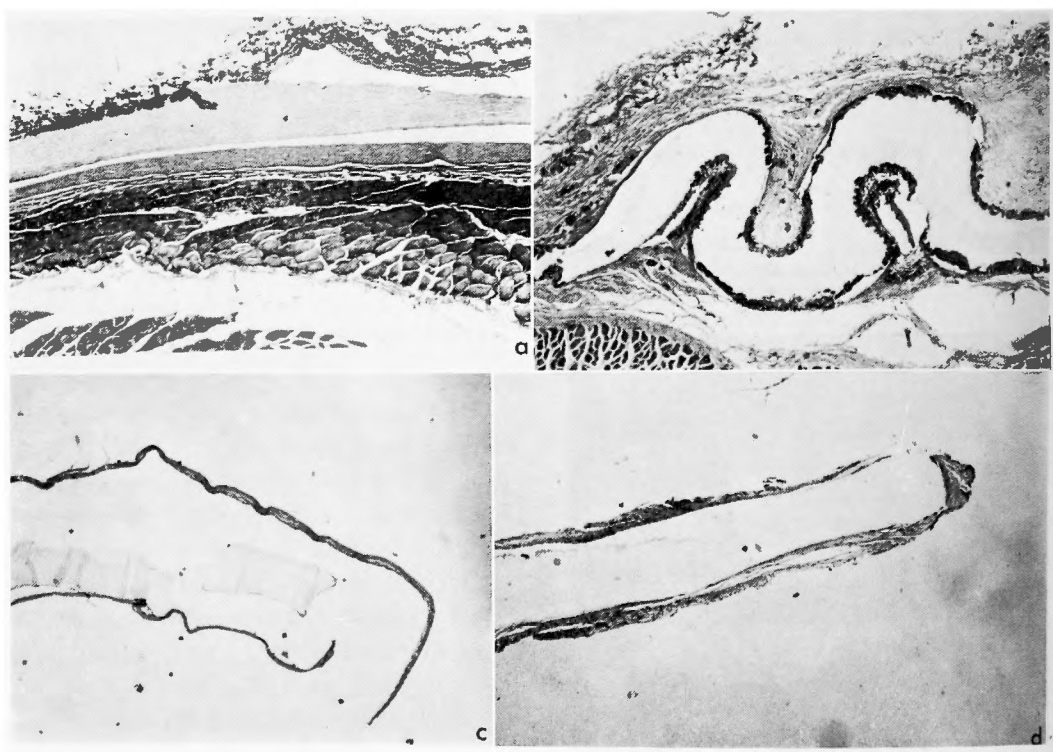


Fig. 23. In (a) is shown a dense, avascular and acellular fibrous capsule enveloping a cellophane film implanted subcutaneously (18 months). In (b) 21 months after the subcutaneous implantation of EDH-film, the fibrous capsule is loose and the cellularity is moderately high when compared to a. Calcification is noted over the film surface. Either 19 months after intraabdominal implantation (c) or 20 months after the subdural implantation (d) of EDH-film, the fibrous capsule is quite thin, but more cellular in (d) than in (c). H & E. $\times 10$ (a), (b), $\times 30$ (c), (d).

例認められた。又 cellophane 群で骨組織を形成したものの5ヶを認めた。挿入された film の形について調べてみると、cellophane film は大部分が軽い彎曲であつたが loop 状のもの、半円筒形のもの、一辺が強く巻い

ているものなどが認められ、後2者は腫瘍化したものの、fibroblastic proliferation, 骨形成等に関与しているものが多かつた。EDH-film はこれに反し彎曲が不規則で、いずれが凸面かを決めかねるものが多く、波状

を呈するもの、折れ重なるもの等を認めた。折れ重なったために表面積が挿入時の 2/3 以下に減少したものが、全体の 25% に達し、この点は肉腫の発生率に影響を及ぼす因子となるかも知れない。

腹腔内挿入群も fibrous capsule で被包されているが非常に薄く、cellularity も少ない (Fig. 23. c.)。挿入片は腹腔内に遊離しているもの、大網に附着しているもの、臓器に附着しているものなどがあつた。臓器は肝葉間に入り込んでいたものが多かつた。

頭蓋内挿入群は大部分が硬膜外であつた。硬膜下のものでは、capsule は質的には同じであつたが壁が薄く (Fig. 23. d.)、硬膜外の場合は、EDH は骨組織に包埋されているものが多かつた。悪性化したものは 1 例もなく、脳実質にも何等変化を及ぼしていなかつた。calcification は皮下群より少なく、その程度は皮下、腹腔内、頭蓋内の順に少なくなつていた。

マウスについては、fibrous capsule が両群共に極めて薄く cellularity も少なく悪性化したものは 1 例も認めなかつた。

EDH-film 自身の physical property の変化は、先ず第 1 に film 表面に calcium 沈着を来すことである。これは 13 か月後の全例に認められた。時日の経過と共に film は、表面から蝕蝕され、深部に向かつて calcium 沈着と共に、結合組織の侵入する像が認められた。侵入の仕方は、浅い亀裂が多数現れるものとポケット状に侵入されるものとがあつた。後者は重合時に発生した CO₂ の気泡に当る処と思われる。以上の変化は殊に苦しい例であるが、film の連続性を断つ程のものはなかつた。肉眼的には film の表面に、多少硬い部分があるかと思われる程度で弾力性は充分存在し、伸展性も充分でゴムの特徴を保持していた。徐々ではあるが組織内に於て、degradation が進行している所見である。film 周囲の fibrous capsule には少数の小円形細胞が僅かに浸潤しているもの、ヘモジデリン沈着を認めるものもあるが、大部分は活動的な反応を示していない。

ADH-film の fibrous capsule はやや厚く、cellophane に近い、比較的 acellular であつた。Film は EDH より硬く変形が少ない。Calcification も認められたが EDH に較べて、その程度は少なく表面からの亀裂も殆んど認めていない。

Ⅲ. 考 察

Plastics がラット及びマウスに対して発癌性を有することは、周知の事実である。1941 年 Turner がラットの皮下に Bakelite disk を挿入して実験的に肉腫発生を

認めて以来、Oppenheimer et al., Nothdurft 等によつて種々の plastics について広汎な発癌実験が行なわれ、現在、次の様な plastics が発癌性を認められている。Bakelite, cellophane, polyethylene, polyvinyl chloride, polymethyl methacrylate, polystyrene, polyethyl alcohol (Ivalon), polyglycol terephthalate (Dacron), polytetrafluoroethylene (Teflon), Nylon, methyl 2-cyanoacrylate, siliconpolymer, Saran, Vinyon 等である^{31)30)34)37)~41)47)}。大多数はラット及びマウスの皮下或いは腹腔内に挿入されたもので、殆んどが肉腫である。潜伏期は短いもので 6 ヶ月⁴¹⁾と云うものもあるが多くの 1~2 年である³⁹⁾⁴¹⁾。発癌率は plastics の種類及び物理的形態などによつて、まちまちであるが、2~50%³⁾⁴²⁾乃至 80%³⁷⁾である。

Oppenheimer⁴³⁾によると全ての plastics は、動物体内に挿入されると 2~3 週間で fibrous capsule によつて被包される。時日の経過と共に、膠原線維は増加して、完成された結合組織のポケットが形成され、acellular 及び avascular となる。この fibrous capsule に注目したのは、Oppenheimer 等及び Nothdurft³⁸⁾であり、発癌率は plastics の物理的形態に強く依存していて、fibrous capsule の形成能と関係があると云われている。Oppenheimer 等は同一物質でも film 状の場合が最も発生率は高く、perforated film ではずつと下り、織物状或いは粉末状になると殆んど発癌しないと述べている。Nothdurft³⁸⁾³⁹⁾は 2000 匹以上のラット及びマウスを用いて種々の物質 (貴金属、象牙, plastics) について、種々の形のものを皮下に挿入した結果、化学的構造とは全く無関係に形態によつて発癌率は異なることを報告している。即ち film 状で 80%, 孔の開いた film ならば 50%, 球状及び線維状のもので 37%, 粉末状であれば 1% 以下である。Alexander²⁹⁾等は更に cellophane について film 状のものでもその表面積の大きさによつて、発生率及び潜伏期に差が生ずると云う。即ち、1 cm² の film では、平均潜伏期が 78 週間で発癌率は 10/18、2 cm² ならば 89 週間、6/18、0.5 cm² では 106 週間、1/22 であつたと述べている。

この様に化学的構造とは無関係に、形態及び大きさによつて発癌率は大きく影響されることが知られている。局所の炎症反応が少ない程発癌率は高く、彎曲した film では大多数が凹彎部の結合組織被包から腫瘍化が認められると云う人もある¹⁰⁾。Oppenheimer は film の硬度、或いは flexibility などの機械的因子及び polymer に含まれている添加物 (plasticizer, inhibitor 等) など

も何等影響しないとしている。

扱て発癌のメカニズムについては尚不明であるが大凡、次の三つの因子が考えられる。

1) 化学的作用, 2) 物理的作用, 3) 形成された fibrous capsule による作用である。

1) 化学的作用: 多くの polymer が組織内で種々の速度で degradate されていると云う事実^{41), 6)}は分解された化学物質が一般的な化学的発癌剤と同様な作用で発癌に関与することが想像される。Heuper³⁰⁾は polyurethane foam をラツテ腹腔用に implant して盲腸の gelatinous adenocarcinoma, mesothelioma 及び cholangiocarcinoma を発生させて化学的発癌説を支持している。然し最も表面積の広い粉末状にした場合に発癌率が最も低いこと、化学的構造の全く異なる種々の plastics 及び金属にも発癌性を同様に認めることから化学的因子のみを重視するのは無理である。

2) 物理的因子: Alexander は代謝産物が体組織との間で、自由な交換移動をするのを film が妨げ、正常な細胞の發育を阻害する結果、悪性化するのではないかと想像している。Oettel は "surface factor" なる仮説的因子を考え、これが周囲の細胞に刺激的に作用していると述べている。

3) Fibrous capsule の作用: これは発癌が anoxia, 免疫抑制などに起因するという考えである。Dense avascular な fibrous capsule に囲まれた cavity が、酸素欠乏に陥つて、悪性化するのではないかという考えは Goldblatt & Cameron¹⁷⁾の in vitro に於ける実験の根拠、即ち生後5日目のラツテの心筋組織から得た fibroblast を組織培養して、間歇的に窒素ガス中に入れて、anerobiosis を起させ、これを繰り返す行なうことによつて悪性化させることに成功した実験に基づいている。更に Bates⁴⁾は film を implant して生じた fibrous capsule の中に肉腫を移植したところ cavity 外のものに較べて進行的に發育することを認め、fibrous capsule が免疫機構に対して、barrier の働きをしているのではないかと推論している。Oppenheimer⁴⁴⁾は polystyrene film を implant して6ヵ月後にこれを取り去つても発癌率は変らなかつたが、6ヵ月以前に取り去ると発癌しないことを確かめ、6ヵ月後の fibrous capsule は avascular, acellular であつたと述べている。発癌のメカニズムはどうであれ dense な fibrous capsule を作りにくい形の plastics では、発癌率が低いことは注目し得る事実である。

本実験でも fibrous capsule が稠密で厚い cellophane

に発癌率が高く、これよりやや粗で薄く、多少の円形細胞浸潤を伴う EDH に低いこと、非常に capsule の菲薄なマウス、頭蓋内及び腹腔内（臓器に附着したものは除く）挿入例では肉腫の発生を認めなかつたことは、fibrous capsule の重要性を示すものと考え。

IV. 小 括

1) EDH-film を30例のラツテの皮下及び腹腔内に最高24ヵ月観察して、implant し、間葉系の悪性腫瘍が5例発生した。最短潜伏期は13ヵ月であり、13ヵ月以上生存したものが22例であつた。従つて腫瘍発生率は22.7%である。対照として cellophane を同様に implant した群では、最短潜伏期以上生存した24例のうち、12例（50%）の間葉系悪性腫瘍の発生を認めた。

2) Fibroblastic proliferation を示したものは、EDH 群では36ケの内3例、cellophane 群では37ケの内8例であつた。

3) ラツテの頭蓋内及びマウスの皮下、腹腔内に implant した群には1例も悪性化を示したものは認められなかつた。

4) Fibrous capsule の厚さ、density 及び cellularity を比較すると cellophane の皮下挿入群で最も厚く稠密で、細胞成分に乏しく、EDH ではこれより薄く粗で、cellularity もやや高い。頭蓋内挿入群では、いずれも fibrous capsule は薄かつた。マウスの皮下及び腹腔内の fibrous capsule は非常に菲薄であつた。

第3章 臨 床 例

教室では過去7年間に脳動脈瘤40例に EDH-Adhesive を用いたが、coating の不十分であつた1例を除いて²⁴⁾動脈瘤からの再出血、主幹動脈の閉塞等は認めていない。他の原因で死亡した4例について組織学的検索を行なつた。

第1例 塩〇チ〇 55才 女 前交通動脈瘤。昭和41年1月27日、突然激しい頭痛と共に悪心、嘔吐を来し4日間続く。意識消失はない。精神症状、視力障害及び運動知覚障害等は来していない。2月4日本院に入院。入院時所見は頭痛、頸部硬直及び血性髄液を認め、2日後左半身麻痺を来したが意識消失はなかつた。右脳血管野で A₁M₁ の著明な "vasospasm" を認め、動脈瘤造影は得られなかつたが、左脳血管野で前交通動脈に fundus を右下方に向けた大豆大の saccular aneurysm を認めた。3月10日手術を行なうと、neck が広く clipping 不能のため一部前大脳動脈に及ぶ EDH による coating を行なつた。Temporary clip を除去す



Fig. 24 Aneurysm of the anterior communicating artery coated with EDH-Adhesive. Ten days after operation.

る際、前大脳動脈起始部 (A_1) を損傷し oxycell で止血す。術後左半身不全麻痺を認めたが、意識は明瞭であつた。24時間後嘔吐したとたん、deep coma となる。再開頭を行なうと、手術時損傷した A_1 の部からの出血を認め、やむなく内頸動脈に clipping を行なつたが3月19日死亡した。最後の3日間 controlled resp. であつた。

剖検ではEDHの coating は完全で (Fig. 24)、一部主幹動脈に及んでいた。組織学的には動脈瘤壁の変性壊死はなく、細胞浸潤も全く認められなかつた。染色の過程で film は剥かれたが結合組織被包は全くなかつた。

第2例 成○武○ 33才 男 中大脳動脈瘤。昭和11年9月9日、突然激しい頭痛、緊張性間代性全身痙攣を来し昏睡に陥る。24時間後意識を恢復し、頭痛、頸部硬直、右半身不全麻痺及び運動性失語を来す。これらの症状は徐々に軽快した。10月17日本院に入院時、右半身不全麻痺、運動性失語、右半身腱反射亢進、右 Babinski 陽性、spinal tap で初圧110mm水柱、水様透明

で、左脳血管写で中大動脈の trifurcation に小指頭大の saccular aneurysm を認む。

10月20日左前頭側頭開頭により開頭、trifurcation の aneurysm に neck clipping を行なつたが、頸部が広く不十分と思われたので、更に動脈瘤全周及び主幹動脈にも僅かに及ぶ EDH-coating を行なつた。術後意識は明瞭で麻痺及び失語を認めなかつた。処が数時間後に半昏睡、瞳孔不用 (左>右) を来し再開頭を行なつてみると動脈瘤からの出血は認めなかつたが、脳の膨隆を認めた。骨片を除去し、減圧を行なつたが、意識を恢復することなく10病日目に死亡した。

剖検では、右前頭部から側頭部にかけて硬膜外血腫 (厚さ2cm) を認めたが、EDH-coating は完全であつた。組織学的には EDH-film は全周によく附着し、何等の異物反応及び動脈瘤壁の変性を認めなかつた (Fig. 25)。

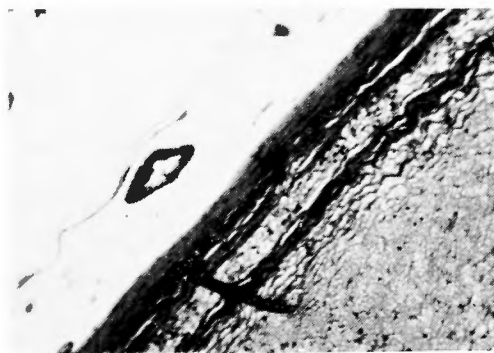


Fig. 25 Ten days after coating with EDH-Adhesive of the anterior communicating artery aneurysm. Van Gieson $\times 100$

第3例 井○ス○ 58才 女 前交通動脈瘤。昭和39年1月8日、用便中に激しい頭痛と共に意識を失なう。十数分後に意識を恢復し悪心、嘔吐及び頭痛が続く。1月13日及び1月18日、次いで1月20日にも同様の発作を来し、尿失禁と精神症状を伴なつた。spinal tap で初圧520mm水柱、純血性。2月11日本院へ入院。神経学的異常所見を認めなかつたが、心電図で重篤な冠狀動脈不全型を示し、軽い糖尿を認めた。右脳血管写では前交通動脈に fundus を下方に向け、不規則四角形の動脈瘤の造影と A_1 の "spasm" A_2 , A_3 の unrolling 及び軽度左側への shift を認めた。

2月21日、両側前頭開頭、動脈瘤は小指頭大二房性 (Fig. 26, a) で fundus は視神経交叉部に癒着し、頸部は広く clipping は困難のためEDHを全周に coating

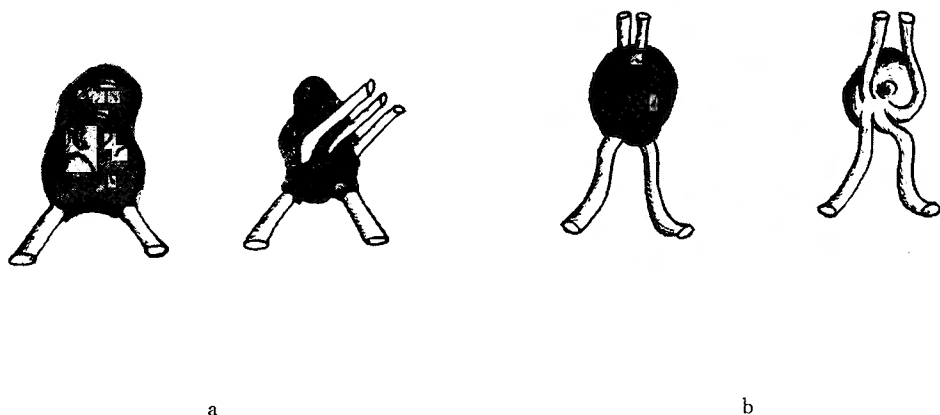


Fig. 26 In a, whole aneurysmal sac, including a few mm segments of feeding arteries was completely coated with layers of EDH-Adhesive. In b, coating of the fundus of the sac only was possible at surgery. Neck of the aneurysm and the parent vessels could not be freed of adhesions.

した。術後昏睡状態及び瞳孔不同（右>左）のため再開頭を行ない右前頭葉切除による減圧術を行ない意識を回復した。3月14日高熱及びショック状態となり死亡した。剖検所見では再出血を認めず、filmはよく附着していた。組織学的には何等の異物反応も認めなかった。

第4例 田○又○ 56才 男 前交通動脈瘤。昭和38年11月13日何等誘因なく突然激しい頭痛と悪心嘔吐を来した。11月15日用便後10分間意識を失ない、嘔吐を来し某医により、spinal tapを受け、初圧320mm水柱。純血性で左下肢の不全麻痺を指摘された。12月中旬には上記症状は殆んどなくなった。39年1月9日本院へ入院、自他覚的所見を認めなかった。Spinal tap 90mm水柱、水様透明、血圧170/88、心電図で sinus bradycardia, lt. ventricular strain pattern 左脳血管野で前交通動脈に示指頭大の saccular aneurysm を認む。

1月31日両側前頭開頭、動脈瘤は周囲組織との癒着が著明で fundus を剥離したのみで、これに EDH を coating して手術を終った。術後意識は明瞭で経過も良好であったが、膀胱炎、腎盂炎及び腹部合併症を併発し、4月22日死亡した。剖検では再出血なく、EDH-film は fundus によく附着していて周囲組織との癒着は認めなかった (Fig. 26. b.)。組織学的にも異物反応及び fibrosis を認めなかった。

考 察

頭蓋内動脈瘤破裂予防の目的で、EDH-Adhesive が臨床的に応用された例数は教室例を含めて、70例を越えており²¹⁾最高7年を経過しているが、何等副作用と思われる所見を認めていない。術後再出血を来した例は、1例あるが²⁴⁾、これは fundus が脳実質に癒着していて剥離が困難なためにEDH-Adhesive による補強が出来なかつた部分からの出血であつた。EDH-Adhesive の主幹動脈への影響についても、血栓形成、閉塞及び所謂 angiospasm の誘発或いは助長等は全く認めていない。組織学的には Voris²⁴⁾、土屋が夫々例ずつ検索しているが、共に膜形成性、接着性が良好で何等異物反応を認めなかつたと報告している。我々の上述の術後10日（2例）、3週間及び12週間後の例でも、いずれも良好な接着性と弾力性を備え、組織学的にも動脈瘤壁及び主幹動脈壁に対し変性、炎症性細胞浸潤及び fibrosis 等を認めなかつた。

一方 methyl 2-cyanoacrylate の臨床報告も可成りの数にのぼっている。1962年 Carton⁷⁾は61才の女の内頸動脈瘤の neck clipping の際、動脈瘤は頸部でちぎれ主幹動脈に出来た欠損部に E-910 を用いて硬膜の patching を行なつてこれを開存させて以来23例を報告している。彼⁸⁾の E-910 使用適応は主幹動脈の欠損部に対する patching 及び動脈瘤にかけられた clip の slipping の予防或いは clip をかけた点及びその proximal の血管の補強であつて、動脈瘤の dome への coating は行なつていない。Vessel patching は9例の患者で12回行

ない8例は開存, 4例は血栓形成を認めている。血管壁補強の目的には19例の患者に21回行ない, 13人に術後血管造影を行なつて12例開存, 1例血栓形成を認めている。23例中10例死亡し, このうち5例は5日以内, 4例は1ヵ月~3ヵ月, 1例は2年6ヵ月後であつた。いずれも術前重症な例であり, 再出血によるものは1例もなかつたと報告している。Coe et al.⁹⁾ は48才の女の左中大脳動脈の trifurcation に出来た 5×2.5 cmの大きな紡錘形動脈瘤に E-910による筋膜の wrapping を行ない, 5週間後に M_1 の完全閉塞を来した例を報じている。Sachs et al.⁵⁰⁾ は64才女の中大動脈 trifurcation の動脈瘤の dome を2滴のE-910で coating を行なつて, 3日後に再出血により死亡, 組織学的には動脈瘤壁の壊死及び著明な炎症反応を認め, Hoppenstein et al.²⁸⁾ も前交通動脈瘤の fundus をE-910を用いて筋肉片で補強して, 24時間後の再出血により死亡させ, 組織学的には Sachs 等と同様の所見を報告している。以上3例は実験的所見とよく一致する像を示している。一方 Messer³⁵⁾ の中大脳動脈瘤への全周に亘る E-910 coating (dome は予じめ clipping) 及び Yashon等⁶⁰⁾ の2例の中大脳動脈瘤の coating 等はいずれも12ヵ月以上生存して何等副作用を示してない。これらの差は動脈瘤壁の個体差及び E-910の使用量の差によるものと考えられる。動脈瘤壁は筋層及び弾力線維を欠くことが多く, 且つ fundus に於ては不規則菲薄な部分があるので, この部分に多少でも壊死作用を有する物質を apply するのは寧ろ危険である。EDHの場合は実験的にも, 臨床的にも壊死作用は全く認められないので, 紡錘形の動脈瘤でも安全に補強することが出来る。然し主幹動脈全周に亘る coating は圧迫壊死を来す危険性があるので最小限に止めるのが安全と思われる。

小 括

EDHで補強した4例の脳動脈瘤(前交通動脈瘤3, 中大脳動脈瘤1)患者が術後他の原因で死亡したもののつき組織学的検索を行なつた。術後10日, 10日, 3週間及び12週間を経過し, filmの接着性はいずれも良好で, 動脈瘤壁の変性, 壊死及び炎症性細胞浸潤は全く認めなかつた。又 filmの線維性被包も認めなかつた。

第4章 考 按

生体の異物に対する反応性は, 各組織によつて可成

り異なるようである。

EDHについて比較してみると, 1) 頭蓋内に用いて硬膜を閉鎖した場合には, 脳実質に損傷を加えない限り炎症性細胞浸潤及び fibrosis を殆んど認めない。Pia-arachnoid 及び硬膜の様な covering membrane は自からの連続性を恢復するのみで異物を被包する傾向は全く示さなかつた。この点は臨床例と全く一致した所見である。2) 血管組織の場合は, 血管壁自身は殆んど反応性を示さないが perivascular connective tissue は旺盛な反応性を有し fibrosis 及び小円形細胞の浸潤を認める。犬の実験に於て, EDH-film と外膜との接着性がよく保たれていて浸潤細胞の殆んど認められないものと, 外膜とEDH-filmの間に fibrosis 及び細胞浸潤を伴うものがあつたが, これは個体差によるものではなく, 血管周囲組織の反応が連続的に波及したか否かの差と考えられる。臨床例では殆んど異物反応を認めなかつたが, これは種属差によるものではなく, 頭蓋内動脈の血管周囲結合組織が非常に少ないと云う解剖的差によるものと思われる。

一方 E-910の如く血管壁に対して壊死作用を有する物質では, これによる二次的变化として, 炎症細胞の浸潤, fibrosis 及び血栓形成が現れるが, これらは頭蓋内と外との差はないと思われる。この点頭蓋外組織に於ける実験結果と E-910の臨床結果とが一致する報告でよく理解できる。E-910と AAS とを比較してみると, AAS では比較的太い血管では壊死作用を示さないが, 小血管(内径0.5~1.5mm)では, 中膜の変性壊死を来す。これに対し E-910では太い血管(内径3~4mm)でも, 全層の壊死を来す。この様に methyl 基が ethyl 基に置き代つただけでも可成り異なる反応性を示す。E-910を成分の一つとして含むEDHでは, E-910の組織毒性は殆んど認められないので太田⁴⁵⁾ が既に述べている如く化学的に結合された異つた形の polymer であることが実証されたと考える。

E-910の炎症作用及び壊死作用は, これが生体に使われた時から指摘されてきた³⁶⁾。当初は工業用のものがそのまま用いられていたが, その後添加物を加減して色々のが出ている。E-910 Adhesive と呼ばれるものは, methyl 2-cyanoacrylate に Sebasate を plasticizer (可塑剤)として, methhyl methacrylate を thickning agent (増粘剤)として又 surfur dioxide を inhibitor (安定剤)として10%の割合に添加したものである。E-910 Monomer は純粋な methyl 2-cyanoacrylate だけであり, 重合時間が5秒前後で実用的ではな

い、E-910 Monomer (clinical grade) は M2C-1 と略されているが、これには Surfur dioxide が加えられて setting time を調節してある。ただ単に E-910 と云つた場合、上の三つの内のどれを指しているか不明である。初期の文献では大抵 Adhesive を意味し、最近では Monomer か M2C-1 を指す。

E-910 の組織反応は使用された製品の純度、或いは添加物に関係があるように考えられてきたが、純粋な monomer を用いても、polymer を皮下その他に挿入しても同様な組織反応が認められることから、methyl 2-cyanoacrylate 自身によるものであることがほぼ確実である。Cameron 等によつて、組織内の methyl 2-cyanoacrylate polymer は漸次 degradation を受け、主として尿、便から排泄されることがわかり、分解の過程に於いて form aldehyde が産生されると推論されている。もし、これが正しいとすれば多量に用いた場合に反応が強く、少ないものに弱いことも、多量の水分の存在する場所で急激に重合したものが、時間をかけてゆっくり重合した場合よりも反応が強いことも理解出来る。即ち急速に重合した時は、low molecular polymer となるので分解スピードも速まるからである。

又 alkyl 基の側鎖が長くなると重合時間は長くなり、分解時間も長くなることが in vitro でも確かめられている (Leonard)。組織反応は側鎖が長いものと、methyl 基との間にはつきりした差があると云われる (Woodward⁵⁹)。私の実験でも ethyl 基をもつ AAS は、methyl 基に較べて分解速度はかなり徐々に壊死作用も軽度である。

E-910 が人体脳動脈瘤の補強の目的に、単独或いは patching と共に用いられて成功している例もあるが (Messer³⁵), Yashon⁶⁰ 等)、動脈瘤壁の壊死による出血死 (Sachs⁵⁰), Hoppenstein²⁸ 等)、主幹動脈と補強された動脈瘤の late thrombosis (Coe 等⁵¹) なども報告されている。Carton 等⁸¹ は vessel patching とか clip が slip するのを防ぐために用いており、その適応及び使用法に可成りきびしい基準を設けている。

これに対して、E-910 を一つの成分として含んでいる EDH は、壊死作用は全くなく頭蓋内に用いた場合は、結合織による被包すら殆んど認めない。人体脳動脈瘤応用例も教室で既に40例以上、外国例も加えると可成りの症例にのほつていて、最も長いものでは7年を経過しているが、血栓形成による主幹動脈の閉塞、補強壁壊死による再出血などの報告は1例もない。動脈瘤の fundus が脳内に深く入り込んだ例で exiting

が不完全なために、再出血を来して死亡した例があつたに過ぎない (半田)²⁴。

発癌性についてはラツテ及びマウスで plastics を皮下或いは腹腔内に挿入して、1年前後で間葉系の悪性腫瘍が発生することが認められている。発生率は化学構造とは無関係に物理的形態に依存する。即ち film 状のものに最も発癌率が高く認められ、多孔性の film、球形の順に頻度は低下し、織物状或いは粉末状となれば発生率は0に近くなる。悪性化のメカニズムについては不明な点が多いが、plastics の化学的作用と物理的作用が考えられて来た。同一 polymer でも形態によつて発生率に差を生ずること、粉末状では殆んど悪性化しないことから化学的作用は先ず除外される。polymer の物理的作用として物質代謝の遮断作用、表面因子など考えられているがいずれも仮説の域を脱していない。fibrous capsule 形成能と発癌性との関係は密接であり、fibrous pocket の内腔が広く capsule が厚い程度発生率が高まると云う事実が報告されている。私の実験でもこれを支持する結果を得た。そのメカニズムは Goldblatte & Cameron の anoxia 説、Bates の免疫抑制説などにより説明されている。もしこの fibrous capsule が発癌性の鍵を握っているものとすれば、EDH を頭蓋内脳動脈瘤に coating しても発癌性の心配は皆無に近いと思われる。又もし分解産物が化学的発癌物質として関与するにしても、頭蓋内では fibrous capsule が殊に形成されにくく、更に髄液によつて常に洗われている点から、同一場所に長くとどまることなく運び去られて体外に排泄されるから問題にならないと考えてよい。

plastics の人体への応用は既に19世紀末に、celluloid が頭蓋骨欠損部補填に用いられ1941年には Kleinschmidt により polymethyl methacrylate (Plexiglas) が同様の目的に使用されている。1955年以来 mammoplasty の目的で、その他の plastics が広く用いられるようになり症例もおびただしい数にのほつている。然しこれまでに人体で、悪性化したと云う報告は一例もなされていない (Nothdruff, Dukes¹², Calnan⁶¹, Contzen¹⁰¹)。然し骨折固定を metal plate で行なつて約30年後に悪性化したと云う報告は2~3見られるが、metal と悪性化との因果関係についての検討はなされていない。

ラツテ、マウス等の齧歯類は、悪性化し易い動物であることは間違いないが、人体の mammoplasty などから得られた初期の組織学的所見が非常によく類似している点から、後に人間でも悪性化の危険性があるとす

る人もいる。ラツテ、マウスの平均寿命は、凡そ30ヵ月～3ヵ年⁵³⁾とされているので、人間の平均寿命が70才とすれば、ネズミの1年は人間に換算するとほぼ28年となる。悪性化の最低潜伏期が1年前後であるから人間では、25～30年と云う計算が成り立つ。Reiter⁴⁹⁾は40才に満たない患者には用いるべきでないと述べている。今後臨床例を注意深く観察していかなければならない。

第5章 結 語

1. 犬の脳表面 pia-arachnoid にEDHを coating し、硬膜を閉鎖した場合殆んど異物反応を示さない。これに対し硬膜を開放した場合は、著明な fibrosis 及び小円形細胞の浸潤を認める。いずれの場合にも脳実質に対する変性、脱髄作用は認めない。脳実質内へ注入すれば fibrosis 細胞浸潤及び gliosis を認める。E-910及び AAS を脳表面に滴下した場合、著明な細胞浸潤と fibrosis を来す。1～2滴ならばこれらの変化は pia-arachnoid barrier を越えないが5滴を用いれば脳実質の変性壊死を来す。

2. 血管外膜に coating を行なつた場合、a) 総頸動脈(内径3～4mm)では血管壁の変性壊死を来した例はEDHで13例中0、E-910では3例中3、AASでは9例中0であり、血栓形成はAASの2例のみであった。b) 腸間膜動脈(内径0.5～1.5mm)については、EDHでは26例中2例に壁の菲薄化、1例に血栓形成、E-910では13例中13例に壁の壊死或いは菲薄化、8例に血栓形成、AASでは9例中7例に壁の菲薄化、2例に血栓形成を認めた。

3. 組織内に於ける接着剤の運命：EDHは3～4ヵ月まではほぼ変化なく、6～12ヵ月で calcification を来し漸次表面が粗となり、12ヵ月を越えると微細な亀裂を生じ18～24ヵ月になると、亀裂及び calcification は film 深部に向つて進行する。

AASは1ヵ月で分節化、3ヵ月で小片となり1年以上で消失する。E-910は2週間後既に顆粒状となり3～4ヵ月で消失する。

4. 発癌性：ラツテの皮下及び腹腔内に、cellophane 及び EDH-film を implant し共に最小潜伏期が13ヵ月で腫瘍化した。最高24ヵ月観察して cellophane では50%(12/24)、EDHでは22.7%(5/22)の間葉系悪性腫瘍の発生率を示した。頭蓋内に挿入した群では1例も腫瘍の発生を認めなかった。腫瘍発生と fibrous capsule 形成能とは相関関係を示した。

5. 臨床例：他の原因で死亡した4例のEDHにより coating された脳動脈瘤について組織学的検索を行った。術後夫々10日、10日、21日、12週間後に死亡したもので、filmの接着性は良好で再出血を認めず、fibrosis、細胞浸潤の如き異物反応を全く認めなかった。

6. 以上の結果からEDHは動脈瘤補強に現在用いられている接着剤の中で、最も適した接着剤であると考え、発癌性に関しては fibrous capsule 形成が主要因子であることから推測すると頭蓋内から悪性腫瘍の発生する可能性は殆んど考えられない。E-910及びAASは血管壁に対して壊死作用を示すので単独用による補強はひかえることが望ましい。

本研究にあたり太田富雄講師の御教示を仰ぎ、病理組織所見については京大病理学教室の翠川修教授及び挾間章忠講師の御助言を得た。資料は吉富製薬KKの御厚意により、病理組織標本作製にあたっては京大病理学教室の多田良之助氏の御協力を得た。諸氏に対しここに深く感謝の意を表す。

稿を終るにあたり、ご校閲を給つた恩師半田啓教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Araki, C., Handa, H. and Ohta, T. : Coating and reinforcement of intracranial aneurysms with synthetic resins and rubbers. IInd Int. Congr. Neurol. Surg. (Washington, D. C., 1961). Excerpta med., 1961, No. 36, E 46.
- 2) Araki, C., Handa, H. and Ohta, T. : Coating and reinforcement of the intracranial aneurysms with synthetic resins and rubbers. Neurochir., **6** : 123-136, 1963.
- 3) Arons, M. S. : Plastics in plastic surgery : A review of the carcinogenic problem. Texas Rep. Biol. Med., **21** : 163-167, 1963.
- 4) Bates, R. R. and Prehn, R. T. : Role of the fibrous capsule in carcinogenesis by plastic film. Nature, **205** : 303-304, 1965.
- 5) Calnan, J. The use of inert plastic material in reconstructive surgery. I. A biological test for tissue acceptance. II. Tissue reactions to commonly used materials. Brit. J. Plast. Surg.,

- 16 : 1-22, 1963.
- 6) Cameron, J. L., Woodward, S. C., Pulaski, E. J., Sleeman, H. K., Brandes, G., Kulkarni, R. K. and Leonard, F. : The degradation of cyanoacrylate tissue adhesive. *J. Surg.*, **58** : 424-430, 1965.
- 7) Carton, C. A., Heifetz, M. D. and Kessler, L. A. : Patching of intracranial internal carotid artery in man using a plastic adhesive. *J. Neurosurg.*, **19** : 887-895, 1962.
- 8) Carton, C. A. and Kennady, J. C. : Further studies of the use of a plastic adhesive (methyl 2-cyanoacrylate monomer) in the management of intracranial aneurysms and leaking cerebral vessels - A report of 23 cases. *Proc. Symposium on Physiological Adhesives* ; 171-217, 1966, Houston, Texas.
- 9) Coe, J. E. and Bondurant, C. R. Jr. : Late thrombosis following the use of autogenous fascia and a cyanoacrylate (Eastman 910-monomer) for the wrapping of an intracranial aneurysm. *J. Neurosurg.*, **21** : 884-886, 1964.
- 10) Contzen, H. : Voraussetzungen, Möglichkeiten und Grenzen für den alloplastischen Gewebersatz mit Kunststoffen. *Chirurg*, **36** : 529-534, 1965.
- 11) Coover, H. W. Jr. : Chemistry of methyl 2-cyanoacrylate. *Proceedings of a symposium on physiological adhesives*, 3-10, 1966, Houston, Texas.
- 12) Dukes, C. E. and Mitchley, B. C. : Polyvinyl sponge implants : Experimental and clinical observations. *Brit. J. Plast. Surg.*, **15** : 225-275, 1962.
- 13) Dutton, J. E. M. : Intracranial aneurysms : A new method of surgical treatment. *Brit. Med. J.*, **2** : 585-586, 1956.
- 14) Dutton, J. E. M. : Acrylic investment of intracranial aneurysms. *Brit. Med. J.*, **2** : 597-602, 1959.
- 15) Dutton, J. and Yates, P. O. : An experimental study of the effects of a plastic adhesive, methyl 2-cyanoacrylate monomer (M2C-1) in various tissues. *J. Neurosurg.*, **24** : 876-882, 1966.
- 16) Erben, A., Sachs, E. Jr., Margolis, G. and Liggio, R. : Histotoxic effects of methyl 2-cyanoacrylate on the carotid artery. *Proceedings of a symposium on physiological adhesives*, 74-88, 1966, Houston, Texas.
- 17) Goldblatt, H. and Cameron, G. : Induced malignancy in cells from rat myocardium subjected to intermittent anoxia during long propagation in vitro. *J. Exp. Med.*, **97** : 525-552, 1953.
- 18) Handa, H., Ohta, T., Handa, J. and Misawa, I. : Coating and reinforcement of experimental cervical aneurysms with synthetic resins and rubbers. *Neurol. med. -chir.*, **2** : 185-186, 1960.
- 19) Handa, H., Ishikawa, S., Ohta, T., Handa, J. and Yoshida, K. : Surgical treatment of intracranial vascular diseases. *Neurol. med. -chir.*, **3** : 221-222, 1961.
- 20) Handa, H. : The neurosurgical treatment of vascular malformations, especially with the use of plastics and polarographic measurements. Presented at meeting of the Congress of Neurological Surgeons, New York City, Oct. 12-13, 1961. *Clin. Neurosurg.*, **9** : 223, 1963.
- 21) Handa, H., Ohta, T. and Kamijyo, Y. : Encasement of intracranial aneurysms with plastic compounds. *Prog. Neurol. Surg.* Vol. 3, in press.
- 22) 半田 肇, 太田富雄, 安藤協三, 松井 昌 : 新しい組織接着剤EDH-Adhesive の外科的並びに口腔外科的応用, 最医, **17** : 729-743, 1962.
- 23) 半田 肇, 安藤協三, 清水 敏, 吉田耕造, 上条純成 : 脳血管性障害に対する外科的治療の検討, 日医報, **2070** : 7-13, 1963.
- 24) 半田 肇 : EDH 接着剤の脳外科に於ける応用, 日外会誌, **66** : 1372-1374, 1965.
- 25) 半田 肇, 上条純成 : 接着剤の外科的応用, 外診, **8** : 532-543, 1966.
- 26) Hayes, C. J. and Leaver, R. C. : Methyl methacrylate investment of intracranial aneurysms. A report of seven years experience. *J. Neurosurg.*, **25** : 79-80, 1966.
- 27) Healey, J. E., Gallager, J. S., Moore, E. B., Clark, R. L., Sheena, K. S. and McBride, C.

- M. Experiences with plastic adhesive in the nonsuture repair of body tissues. *Am. J. Surg.*, **109** : 416-423, 1965.
- 28) Hoppenstein, R., Weissberg, D. and Goetz, R. H. : Fusiform dilatation and thrombosis of arteries following the application of methyl 2-cyanoacrylate (Eastman 910 monomer). *J. Neurosurg.*, **23** : 556-564, 1965.
- 29) Horning, E. S. and Alexander, P. : Carcinogenesis by implantation of plastics. *Brit. Empire Cancer Campaign, 35th Annual Report, Part II*, 64-65, 1957.
- 30) Hueper, W.C. : Cancer induction by polyurethane and polysilicone plastics. *J. Nat. Cancer Inst.*, **33** : 1005-1027, 1964.
- 31) Johnson, G. W. and Smith, G. W. : Effect of methyl cyanoacrylate on the central nervous system : A preliminary evaluation in nerve anastomosis. *Surg. Forum*, **14** : 417-421, 1963.
- 32) Kline, D. G. and Hayes, G. J. : An experimental evaluation of the effect of a plastic adhesive, methyl 2-cyanoacrylate, on neural tissue. *J. Neurosurg.*, **20** : 647-654, 1963.
- 33) Krayenbühl, H. : Behandlung intrakranieller Aneurysmen mit synthetischem Klebstoff. *Münch. med. Wochenschrift*, **106** : 1-12, 1964.
- 34) Laskin, D. M., Robinson, I. B. and Weinmann, J. P. : Experimental production of sarcomas by methyl methacrylate implant. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **87** : 329-332, 1954.
- 35) Messer, H. D., Strenger, L. and McVeety, H. J. : Use of plastic adhesive for reinforcement of a ruptured intracranial aneurysm. *J. Neurosurg.*, **20** : 360-362, 1963.
- 36) Nathan, H. S., Nachlas, M. M., Solomon, R. D., Halpern, B. D. and Seligman, A. M. : Nonsuture closure of arterial incisions using a rapidly polymerizing adhesive. *Ann. Surg.*, **152** : 648-659, 1960.
- 37) Nothdurft, H. : Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantationen bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate. *Naturwissenschaften*, **42** : 106, 1955.
- 38) Nothdurft, H. : Die experimentelle Erzeugung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen durch Implantation von Rundscheiben aus Gold, Silber, Platin oder Elfenbein. *Naturwissenschaften*, **42** : 75-76, 1955.
- 39) Nothdurft, H. : Experimentelle Sarkomauslösung durch eingeheilte Fremdkörper. *Strahlentherapie*, **100** : 192-210, 1956.
- 40) Oppenheimer, B. S., Oppenheimer, E. T. and Stout, A. P. : Sarcomas induced in rats by implanting cellophane. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **67** : 33-34, 1948.
- 41) Oppenheimer, B. S., Oppenheimer, E. T., Danishefsky, I., Stout, A. P. and Eirich, F. R. : Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals. *Cancer Res.*, **15** : 333-340, 1955.
- 42) Oppenheimer, B. S., Oppenheimer, E. T., Stout, A. P., Willhite, M. and Danishefsky, I. : The latent period in carcinogenesis by plastics in rats and its relation to the presarcomatous state. *Cancer*, **11** : 204-213, 1958.
- 43) Oppenheimer, E. T., Fishman, M. M., Stout, A. P., Willhite, M. and Danishefsky, I. : Autoradiographic studies on the connective tissue pocket formed around imbedded plastics. *Cancer Res.*, **20** : 654-657, 1960.
- 44) Oppenheimer, E. T., Willhite, M., Stout, A. P., Danishefsky, I. and Fishman, M. M. : A comparative study of the effects of imbedding cellophane and polystyrene films in rats. *Cancer Res.*, **24** : 379-387, 1964.
- 45) 太田富雄 : 各成樹脂による脳動脈瘤の破裂予防及びその補強法, *日外宝*, **30** : 753-776, 1961.
- 46) Ota, K. and Mori, S. : Nonsuture anastomosis of vascular prosthesis utilizing plastic adhesives. *Angiol.*, **16** : 521-531, 1965.
- 47) Page, R. C., Larson, E. J. and Siegmund, E. : Chronic toxicity studies of methyl 2-cyanoacrylate in dogs and rats. *Proceedings of symposium on physiological adhesives*, 11-23, 1966, Houston, Texas.
- 48) Reiter, A. : Fehlen einer kanzerogenen Wirkung von Perlongewebe. *Zbl. Chir.*, **82** : 281-283, 1957.

- 49) Reynolds, R. C., Fassett, D. W. and Astell, B. : Absorption of methyl 2-cyanoacrylate- 2-C^{14} from full thickness skin incisions in the guinea pig and its fate in vivo. Proceedings of a symposium on physiological adhesives, 24-30, 1966, Houston, Texas.
- 50) Sachs, E. Jr., Erbenig, A., Margolis, G. and Wilson, D. H. : Fatality from ruptured intracranial aneurysm after coating with methyl 2-cyanoacrylate (Eastman 910 monomer, M2C-1). *J. Neurosurg.*, **24** : 889-891, 1966.
- 51) 佐野圭司, 寺尾栄夫 : 脳幹腹側部病変に対する transpharyngeal approach について, *臨外*, **22** : 1267-1272, 1967.
- 52) Selverstone, B. : Aneurysms at middle cerebral "trifurcation" : Treatment with adherent plastics. *J. Neurosurg.*, **19** : 884-886, 1962.
- 53) Simmers, M. H., Agnew, W. F. and Pudenz, R. H. : Effects of plastic polymers within the rats peritoneal cavity. *Bolet. Inst. Med. Biol.*, **21** : 1-13, 1963.
- 54) Sugar, O. and Tsuchiya, G. : Plastic coating of intracranial aneurysms with EDH-Adhesive. *J. Neurosurg.*, **21** : 114-117, 1964.
- 55) Todd, E. M., Shelden, C. H., Crue, B. L., Pudenz, P. H. and Agnew, W. F. : Plastic jackets for certain intracranial aneurysms. *J. A. M. A.*, **179** : 935-939, 1962.
- 56) Troupp, H. and Rinne, T. : Methyl 2-cyanoacrylate (Eastman 910) in experimental vascular surgery. With a note on experimental arterial aneurysms. *J. Neurosurg.*, **21** : 1067-1069, 1964.
- 57) Walter, J. B. and Chiamonte, L. G. : The tissue responses of the rat to implanted Ivalon, Etheron, and polyfoam plastic sponges. *Surg. Res.*, **52** : 49-54, 1965.
- 58) Weissberg, D. and Goetz, R. H. : Necrosis of arterial wall following application of methyl 2-cyanoacrylate. *S. G. O.*, **119** : 1248-1252, 1964.
- 59) Woodward, S. C., Herrmann, J. B., Cameron, J. L., Brandes, G., Pulasi, E. J. and Leonard, F. : Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. *Ann. Surg.*, **162** : 123-129, 1965.
- 60) Yashon, D., Jane, J. A., Gordon, M. C., Hubbard, J. L. and Sugar, O. : Effects of methyl 2-cyanoacrylate adhesives on the somatic vessels and the central nervous system of animals. *J. Neurosurg.*, **24** : 883-888, 1966.
- 61) Yodh, S. B. and Wright, R. L. : Experimental evaluation of four synthetic adhesives for possible treatment of aneurysms. *J. Neurosurg.*, **26** : 504-510, 1967.
- 62) 吉村敬三 : 生体接着剤の現況と将来, *外治*, **13** : 467-475, 1965.