

泌尿器外科領域におけるCyanoacrylate系接着剤の研究

(第1報 家兔腎切開創面及び膀胱切開創縁の接着)

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任 稲田 務教授)

講 師 本 郷 美 弥

大学院学生 桐 山 啓 夫

STUDIES ON CYANOACRYLATE ADHESIVES IN THE
FIELD OF UROLOGYPART I: ADHESION OF INCISED WOUND SURFACE OF THE KIDNEY AND
INCISED WOUND EDGE OF THE BLADDER IN RABBITS

Haruya HONGO and Tadao KIRIYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director : Prof. T. Inada)*

1) Male rabbits, weighed 2-2.5 kg, were subjected to be treated with α -Cyanoacrylate monomer for adhesion of incised wounds. In 4 rabbits operated on nephrotomy, 1 rabbit on partial nephrectomy followed by autotransplantation of fascia and 5 rabbits on incision of the bladder, either incised surface or edge of the wounds were all successfully adhered with use of the agent.

2) The animals were sacrificed after 1 to 6 weeks of observation, during which periods no one deceased. The main visceral organs were found to have nothing noticeable alterations in both macro- and microscopical findings. Adhesion of the incised wounds were perfectly achieved in both kidneys and bladders. The polymer applied to the wounds seemed to be absorbed in 7 to 10 days. The incised wounds appeared to be completely organized in 4 to 6 weeks.

3) X-ray examination of the bladder confirmed that the adhesion is completely achieved with sufficient function of dilatation.

4) In 3 out of 5 rabbits subjected to bladder adhesion, wall-attached small calculi were demonstrated in the bladder. Further studies confirmed that the adhesive is capable of formation of foreign body calculi as its nuclei when the adhesive is dropped and attached to the mucosa of the bladder.

緒 言

外科的手術創を閉鎖し張力による創傷の哆開を防いで組織癒合を介助する方法として、外科医は糸と針による組織縫合法を使用してきた。外科手術を進めるに際して、この縫合法が必ずしも容易でない事態や煩雑で冗長な時間の空費を経験することは一再でない。

一方、近時、工業用接着剤の需要と相まつて高分子化学におけるこの分野での著しい発展の成果として合成樹脂接着剤が相次いで登場してきた。即ちフェノール・フォルムアルデヒド、メラミン・フォルムアルデヒド、尿素・フォルムアルデヒド、エチレン尿素フォルムアルデヒド、レゾルシンノール・フォルムアルデヒド、フ

ラン樹脂等のフォルムアルデヒド樹脂系, エポキシ樹脂系, ポリウレタン樹脂を含めたポリイソシアネート樹脂系, ポリ酢酸ビニル, ポリビニルアルコール, 塩化ビニル・酢酸ビニル共重合体等のビニル樹脂系, 不飽和ポリエステル樹脂系, メタクリル酸エチル等のアクリル樹脂系, スチレン樹脂系, シアノアクリレート樹脂系接着剤と多系統に亙るが, その殆んど大部分のものが setting time が長すぎたり, 接着に大きな加圧や高温を必要としたり, 毒性や局所刺激性が強すぎたり, 特殊な溶媒や触媒を必要とする等の欠点があつて医療用接着剤への応用を不適としていた。

1958年 Eastman Chemical 社から α -Cyanoacrylate monomer (以下 monomer と略す) を主成分とし, 可塑剤, 安定剤等を約10%に含む Eastman 910 が発表され, この接着剤は setting time も短く, 常温で微量の水分の存在により硬化し, 圧接が容易で生体組織の接着も可能である。本剤はその後本邦においても Cyanobond (住友化学) (以下 Cb と略す), Aron Alpha (東亜合成化学) (以下 AA と略す) の名で市販されるようになった。

最近, 本剤が外科的に使用されるようになり, その報告も散見するようになったが, 未だ泌尿器外科方面に応用された報告に接しないため, 著者等はこれら接着剤が泌尿器外科的にも有用であるか否かを知るために先ず, 2, 3 の基本的実験を行つた。

方 法

生体実験に先立ち, 家兎屍体腎及び屍体膀胱を使用して monomer が充分目的を達成し得ることを確認したのち, 2~2.5kg の雄性家兎11羽を使用して次の如き実験を行つた。腎切開術4例, 腎部分切除術1例, 膀胱切開術5例, 接着剤による膀胱内結石形成1例を施行した。麻酔は Ravonal 20~40mg/kg の静注或いは腹腔内投与により, 手術に際しては無菌的操作を心掛けた。術後手術創には P.C. 2万u, S.M. 25mg を散布した。また接着剤の塗布には歯ブラシ用のナイロン線維でブラシを手製し使用した。

接着は全例に成功し, 死亡例はなく, 被験家兎は1~6週間の経過観察ののち屠殺し, 組織学的に検索した。

1) 腎切開術及び腎部分的切除術

腎切開術には4羽の雄性家兎を使用した。背柱外縁より約1横指左側の背部で第12肋骨尾縁より約2cmの皮切を加え, 腰背筋膜を開き, 仙棘筋, 腰方形筋と内, 外腹斜筋, 腹横筋の間を鈍的に開いて後腹膜的に左腎に達し, 脂肪膜を完全に剥離して腎を露出し, 腎茎に小 Péan 氏鉗子或いは手指をかけて血流を遮断したのち外縁より頭, 尾側極を超えてほぼ腎盂に達する程度の縦切を行ない, 剖面をガーゼ, 純アルコール綿, エーテル綿, ガーゼの順に拭拭し乾燥させた。直ちにナイロンブラシで少量の monomer を film 状に塗布し, 剖面を合せて約5分間手指で軽く圧を加えつつ保持し接着した。接着後徐々に腎茎にかけた Péan 氏鉗子或いは手指をはずすと切開線より僅かに出血することがあり, これらの例には再び血流を遮断しその部に monomer を薄く塗布して補強した。術後約1・2・4・6週後屠殺した。

部分的腎切除術には予め腹壁前面の肉様膜 Panniculus Carnosus を約 5×5cm 切除し, 72時間アルコール固定を行ない, 12時間生理的食塩水で水洗後乾燥させた自家筋膜を使用した。手術は腎切開術と同様の経路で左腎を露出し, 血流を遮断したのち, 尾側約1/3を切除し, 切除面を乾燥させ AA #201 を薄く塗布し自家筋膜を接着し, 1週後屠殺した。

2) 膀胱切開術及び膀胱内結石形成

膀胱切開術には5羽の雄性家兎を使用し, 約3cmの下腹部正中切開で膀胱に達し腹膜を被つたまま創外に引出し(図1) 膀胱前面正中線に沿い3対の支持糸をかけ(図2) 前壁を充分に長く縦切した(図3) 切開縁を乾燥させ monomer をナイロンブラシで薄く塗布し, 手早く各支持糸を反対側に交叉させて牽引し, 切開縁を密着させ, 約5分間加圧しつつ接着し(図4) 接着の完全なことを確かめてから支持糸を抜き糸を残さないようにした(図5)。術後約1・2・4・6週後屠殺した。

尚, これら Cyanoacrylate polymer (以下 polymer と略す) が核になつて異物結石を形成する懸念を懐いたため, 膀胱切開後頂部及び後三角部粘膜上に夫々 Cb, AA #201 を1滴ずつ滴下付着せしめ, 膀胱を Catgut #000 で縫合し, 約1ヵ月後屠殺し結石形成の有無を検べた。

成 績

1) 腎切開術及び腎部分的切除術

腎切開術, 腎部分的切除術を施行した5例は全て手術時完全に接着し, 術後屠殺するまで5羽とも全身状態良好で死亡例はなかつた。剖検時, いずれも接着腎

は対側腎と比べると周囲との癒着が強かったが、これは膀胱接着時にも見られる癒着と同じく、接着剤使用によつて惹起された炎症過程によるものでなく、我々が常に経験している手術侵襲による炎症性癒着と考えられる。また接着腎は対側腎よりやや乏血状で軟かい。これは組織学的に証明された水腎症によるものと考えられる。心、肺、肝、脾、膵、消化管、副腎、睪丸には肉眼的に何等の変化をも認めなかつた。接着腎はいずれも完全に接着し、接着不全による血腫形成を見たものはないが、接着1週目のものは組織片の切り出しに際して polymer が雲母片状になりザラザラした抵抗を感じ離解しやすかつた。組織学的にも1週後のものは尚明かに polymer が存在し(図6)、2週後には大部分が吸収され、可成りの好酸球を含む円形細胞の滲出、巨大細胞の出現、線維芽細胞、毛細血管の増生、充血が主体となり(図7・図8)、4週目には帯状の肉芽組織とその周囲の fibrosis を認め(図9)、6週になると fibrosis を残すのみとなつた(図10)。全経過中にわたつて尿細管の中程度の拡張を見るが、接着部から離れた糸球体には変化がなかつた。また肝、脾、対側腎、副腎、睪丸には明かな変化を認めなかつた。これは膀胱接着の場合と同じである。

2) 膀胱切開術及び膀胱内結石形成

膀胱切開術を施行した5例は全て手術時に完全に接着し、膀胱内結石形成の有無を検した1例とともに6羽とも全て屠殺するまで全身状態良好で、死亡例はなかつた。また経過観察中一時的にせよ尿瘻の発生した症例も存しなかつた。剖検時、いずれも膀胱は多少とも腸管或いは腹壁と癒着していた。接着膀胱は5例とも完全に接着し、尿瘻の発生を認めない。しかし腎ほどではないが膀胱でも1週目のものは切り出しに際し離解しやすい傾向にあつた。組織学的にも腎と殆んど同じような経過をとり1週後には尚 polymer を認めるが(図11)、2~4週目には肉芽組織と fibrosis が主となり(図12)、6週目には fibrosis を残すのみとなつた(図13) 2例では好中球を主とした円形細胞の浸出が密で膿瘍とも言える像を一部に見たが、これは手術時の消毒が不完全なための細菌感染によるものと考えたい。

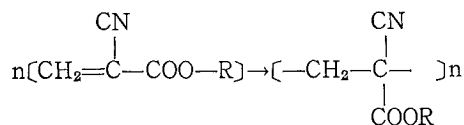
尚5例のうち3例に接着部に壁着性の小結石を認め、1例は接着部内にも組織学的に石灰沈着が証明された(図14) 尚1例で接着後10日目に retrograde cystography を施行して、接着が確実に行われたことと接着膀胱が充分に拡張し得ることを証明した(図15)。

他の重要臓器の肉眼的、顕微鏡的变化が皆無であつたことは腎接着の場合と同じであつた。

以上の所見により結石形成の有無を検すべく膀胱内接着剤の付着を行つたが、この結果は予期した如く異物結石の発生となつて現われ、Cb, AA の付着点を中心とした小豆大の瓢箪形の結石を作つた(図16) 肉眼的には両者の間に大きさの差はなく、赤外線分析では酸性磷酸マグネシウムであつた。

考 按

α -Cyanoacrylate monomer は常温硬化性接着剤の1つで、これを主成分とする Cb, AA #201, 及び #202 はいずれもほぼ透明の液体で、本剤の接着機転は微量の水分によつて起る重合作用に基き、その過程は次の如く考えられている。



Monomer 及び polymer の物理的性状は添加剤の違いにより3剤で多少の差があり(表2, 表3), また setting time (表4), 接着強度(表5)にも差を生じている。また接着強度は70~100°C で最大で、常温~体温におけるそれより40~50%増加する。軟化点附近、超低温では急激に強度を弱める。生体接着では生体に含まれる水、酸、アルカリ等による影響も考慮され、polymer の耐薬品性(表6)は鋼—鋼接着はアルカリの腐蝕作用によつて激減するが、これを別にしても10% NaOH 液中ではややその接着力を減少する。生体組織における接着剤の引張強度は報告もなく不明であるが、生体組織の温度は37°C 前後で、尿の pH の変化は4.6~8.0の間にあることを考え合せて、著者等が接着し得た尿路組織の引張強度は稲生等の云う生体接着に必要な引張強度 10.0kg/cm²をはるかに超えていると推察される。実際に接着生体組織の引張強度に関する報告としては、生体成分である血清・胃液の接着強度に及ぼす影響を観察した稲生がテトロン—テトロン、ナイロン—ナイロン、絹—絹の布片接着の引張強度低下を判定基準として、胃液がナイロン—ナイロン布片接着に極端な変化を与えることを認め、併せて犬背部の皮膚接着が絹糸縫合による

表1 実験成績

	例数	成功例	副作用
腎切開後割面接着	4	4	(-)
腎部分剥後自家筋膜接着	1	1	(-)
膀胱切開創接着	5	5	結石形成3例

表2 Cyanoacrylate Monomer の性状

	Cb	AA #201	AA #202
粘度	ca 100 c.p.	2 c.p.	40 c.p.
比重	1.10		1.04
引火点	ca 65°C		82°C

表3 Cyanoacrylate Polymer の性状

軟化点	ca 170°C	145°C
比重		1.25
溶解性	Dimethyl formamide に徐々に溶解	
屈折率	ほぼ Glass に等しい	

表4 固着時間 (=setting time)

銅鉄—銅鉄	1'~1'30"	1'~2'	5'~6'
ステンレス—ステンレス		30"~45"	3'~4'
銅—銅		10"~15"	20"~40"
アルミウム—アルミニウム	10"~30"	30"~50"	3'~4'
銅鉄—ゴム	10"~30"		
硬質塩化ビニル—硬質塩化ビニル		10"~20"	45"~60"
ゴム—ゴム		5"~10"	20"~30"
ガラス—ガラス	10"~30"	20"~30"	1'~2'
木材—木材	1'30"~2'	2'~3'	5'~6'

表5 接着強度 (24時間後) : 平均引張強度 (kg/cm²)

	25°C	70°C	20°C	60°C
銅鉄—銅鉄	366	502	264	290
ステンレス—ステンレス			275	330
銅—銅			380	411
アルミウム—アルミニウム			256	359
硬質塩化ビニル—硬質塩化ビニル			336	420
木材—木材			170	179

表6 耐薬品性: 薬品浸漬後の平均引張強度 (kg/cm²)

	Cb	AA #201 & #202	
	銅 (25°C 24hr) 鉄	銅 (20°C 24hr) 鉄	硬質塩化ビニール (20°C 24hr)
薬品に浸漬しないもの	266	264	336
水	208	188	341
10% NaOH	37	25	250
10% HCl	328	170	321
ethyl alcohol	356 (8hr)	252	315
acetone	347	241	320
benzene	371	255	325

ものよりはるかに引張強度が低く、7日目頃になつて始めて急激に強度を獲得し始め、9日目には Eastman 910 によるものでは絹糸縫合によるそれにはほぼ等しくなるが、Cb によるものでは尚可成りの差を認めたという報告があるに過ぎない。

次に外科的接着剤の一般的条件としては、

1) 1週～10日間の一時的接着のち吸収されて組織反応になる治癒機転を阻害しない

2) 異物反応が弱く、また可成り長い間生体内に存しても生体に不利な二次的産生物を作らない。

3) 生体成分である水・脂肪・血液・浸出液・分泌物等と共存し得る。

4) 生体温度で重合し、高い重合熱を出さず、接着力が強く且迅速で、しかも接着にあたって加熱、加圧、有毒触媒を必要としない。

5) 吸収されても毒性がなく、また滅菌可能或いは無菌的に使用し得る。

ことが条件となる。これらの点を少しく検討してみたい。

以上のうち 3), 4) については寧ろ接着剤のもつ物理的・化学的性状に属するもので本剤はほぼ満足すべきものと考えられる。ただ重合に際して可成りの高熱を出すように感じられるが少量の接着剤を使用している限りではそれにより周囲組織に熱凝固を惹起する程ではないようである。

1) については我々が手術創癒合に対してはあくまでも正常な創傷治癒を求めるものであつて、その意味においても外科用接着剤に期待するものは工業用接着剤の使命とする永久的接着ではなく、正常な創傷治癒が完成するまでの一時的接着に過ぎず、この創傷治癒を阻害しないものが望ましい。本剤は大体7～10日間で吸収され組織学的にも証明できなくなる。これは先に述べた稲生等の犬背部切開創接着の引張強度が7～9日目より急激に増加することからも窺える。著者等の実験でもほぼ同様の成績で完全に器質化するには4～6週間を必要とすると考えられる。

2) については、異物反応は一般には弱く、著者等の症例の一部に可成りの円形細胞の浸潤を見たが、これは細菌感染によると考えられる。しかし血管接着に使用すると、接着方法によつても異なるが29.0%～84.6%に閉塞が発生する。また著者等の成績の如く尿路結石の発生も確実である。この点は今後検討してみたい問題である。

5) については本剤を血液寒天培地、TGC培地で培養しても無菌的である。またマウスの皮下に約0.5mlのEastman 910を注入した場合やラットの背部皮下に0.1mlまたは0.3mlのCb.を注入した場合の局所刺激性も極めて軽微で、同時に観察された肝・腎その他臓器の変化も皆無であつた。尚本剤の毒性に関しては

CN 基を含むため懸念もあるが、清水によれば Eastman 及び Cb. の 1 滴に含まれる CN 量は人の致死量の 5~10 万分の 1 であり、ラッテの Cb. 腹腔内投与による LD₅₀ 量は 4.9 ml/kg (95%信頼限界 7.4~3.3ml/kg) である。従つて毒性の点に関しても十分安心して使用できるものと考えられる。著者等の実験でも剖検時主要臓器に肉眼的、組織学的著変を認めたものや死亡したものは存しなかつた。

現在まで動物を使用して皮膚・気管・気管支・胃・腸・肝・脾・骨・筋・血管・動脈瘤の補強等広範囲にわたつて可成りの成果を修め、更に臨床的応用の成績も 2, 3 報告されているが、泌尿器臓器の接合に接着剤を使用した実験はなく、著者等の実験は少数であるが全例成功している。

著者等が实际的に接着剤を使用して感じた問題について述べてみたい

1) 使用量：重合に際して可成りの高熱を出す、これを予防するためにもまた重合を完全に行つて引張強度を増すためにも、更には正常な創傷治癒過程を阻害しないためにも使用量は出来るだけ少ない方がよい。どうしても接着に不安を感じてややもすると多量を使用してしまふ傾向があり、注意したい

2) 接着補助具：接着を迅速且確実に行うためには各臓器によつて異なるが何等かの工夫が必要で、稲生等は血管接着に際してゼラチン及びヘパリンを主剤とした溶解性支持管や wrapping 用のテフロン、血管接着器を使用し、腸管接着に際しても澱粉を主剤とした支持管、細長いゴム風船を支持台として使用している。

3) 接着剤の撰択：可塑剤・安定剤等の混合の比率によつて各製剤間に多少の性状の差があるため、これを利用することも優れた接着を行う上に必要な知識である。即ち Cb. は粘度が大きく、setting time が短かいため、塗布している間に重合が起つてしまひ接着が不能になることが多い。塗布面積の広いものや圧接に手間のかかる場合等には AA #202 が便利かと思う。著者等の実験には多く AA #201 を使用した。尚被接着臓器の伸縮や運動を考慮に入れ

て、polymer に弾力性、可撓性を与えることや粘度、setting time を加減することが必要となることも考えられる。そういう点で Eastman 910, Hycar No 1041 (Nitrile rubber), Desmodur T (Polyisocyanate) を混合した EDH-Adhesive は示唆に富む研究であると思われる。

結 語

1) 2~2.5kg の雄性家兎を対象動物として α -Cyanoacrylate monomer による腎接着 5 例 (腎切開後剖面接着 4 例、腎部分的切除後自家筋膜接着 1 例)、膀胱接着 (膀胱切開後創縁接着) 5 例を行ない全例接着に成功した。

2) 1~6 週の経過観察ののち屠殺した。この間死亡例はなく、肉眼的にも組織学的にも主要臓器に変化を認めなかつた。腎・膀胱とも接着は完全で、組織学的には polymer は 7~10 日間で吸収され、4~6 週で接着部は完全に器質化されるようであつた。

3) 接着膀胱は X 線学的にも完全に接着され十分なる拡張性を有していることを証明した。

4) 膀胱接着 5 例中 3 例に壁着性の小結石を認めた。尚これを確認すべく膀胱粘膜上に接着剤を滴下附着せしめて、接着剤が明かに異物結石の核となり得ることを追証した。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜つた恩師稲田教授に深謝します。

文 献

- 1) 三共株式会社：外科用接着剤(CS-215)。
- 2) 住友化学工業株式会社：Cyanobond 5000。
- 3) 黄：接着の化学と実際，高分子化学刊行会，京都。
- 4) 金丸：接着及び接着剤，誠文堂新光社，東京，1957。
- 5) 稲生：接着，6：605，1962。
- 6) 稲生・吉村他：最新医学，15：2922，1960。
- 7) 稲生，吉村他：外科治療，4：384，1961。
- 6) 稲生・吉村他：日本臨床，21：563，1963。
- 9) 太田：日外宝，30：753，1961。
- 10) 清水：歯科学報，62：106，1962。
- 11) Bloch, B. : J. Bone & Joint Surgery, 40 : 804, 1958。

- 12) Braunwald, N. S. and Awe, W. C. :
Surgery, **51** : 786, 1962.
- 13) Carton, C. A. et al. : World Neurol., **1**
: 356, 1960.
- 14) Carton, C. A. et al. : S. Forum, **11** : 238,
1960.
- 15) Carton, C. A. et al. : Ibid., **11** : 403,
1960.
- 16) Carton, C. A. et al. : J. Neurosurg., **18**
: 188, 1961.
- 17) Garrett, H. E. and Law, S. W. : S. Forum,
12 : 254, 1961.
- 18) Nathan, H. S. et al. : Ann. Surg., **152**
: 648, 1960.

（1964年7月25日 特別掲載受付）

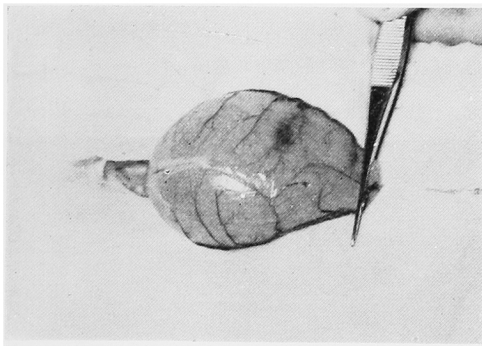


図1 家兎膀胱を創外に引き出し.

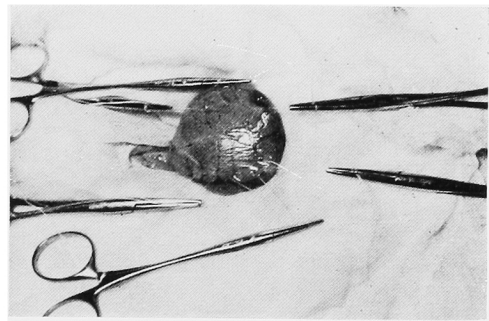


図2 3対の支持糸をかけ.

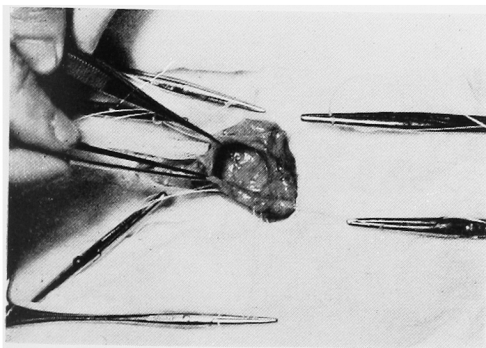


図3 膀胱前壁に切開を加え.



図4 接着剤を塗布後支持糸を互に交叉させて牽引し創縁を密着させる.

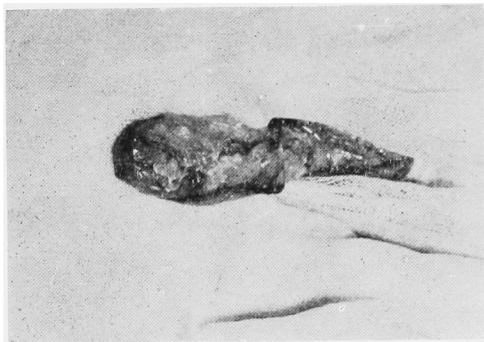


図5 接着後支持糸を抜く。



図6 腎接着7日目
(腎部分切除術×200) 尚 polymer が存在し軽度の細胞浸潤を認める。



図7 腎接着13日目
(腎切開術×200) 接着創を中心として可成りの細胞浸潤と尿管の拡張を認める。

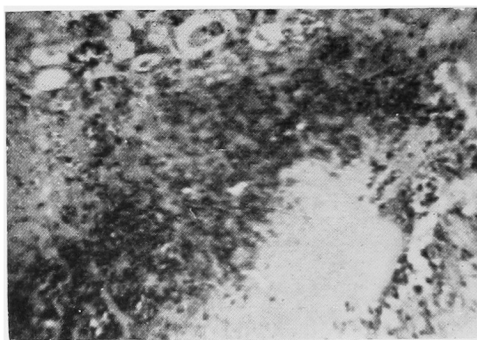


図8 (同 ×400)
かなりの巨大細胞の出現を見る。

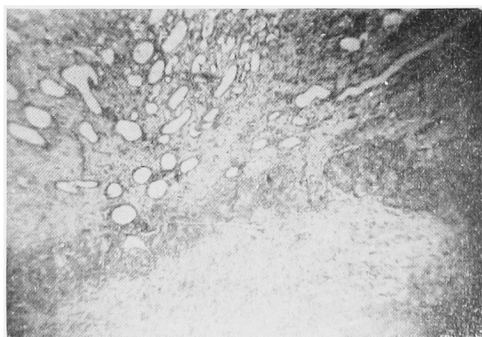


図9 腎接着26日目
(腎切開術×200) 帯状の肉芽組織と周囲の fibrosis 及び尿管の拡張を認める。

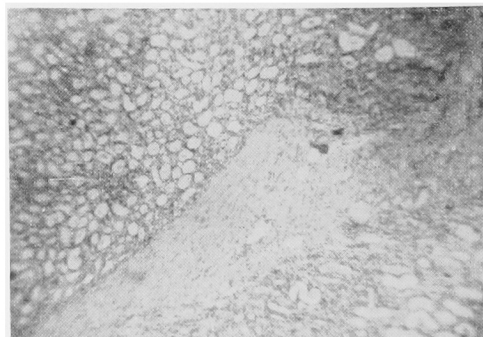


図10 腎接着39日目
(腎切開術×200) fibrosis を残すのみであるが尿管は拡張している。

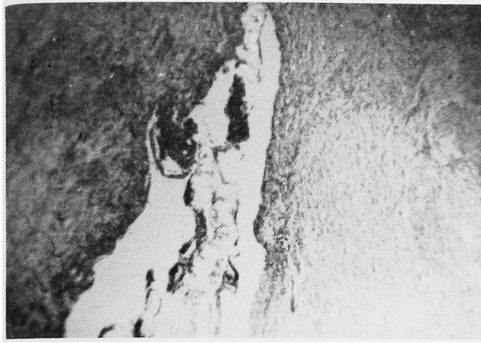


図11 膀胱接着7日目
（膀胱切開術×100）polymerが 残存している。

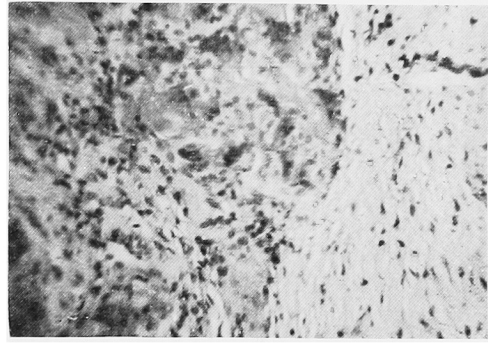


図12 膀胱接着15日目
（膀胱切開術×400）散在する肉芽組織を中心に軽度の細胞浸潤と巨大細胞を散見する。

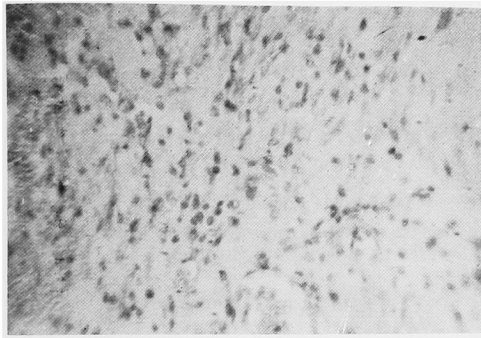


図13 膀胱接着42日目
（膀胱切開術×400）完全に器質化が行われている。

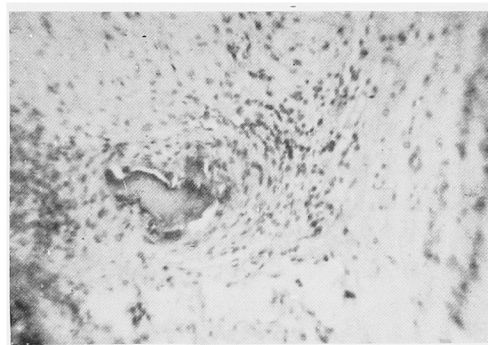


図14 膀胱接着29日目
（膀胱切開術×200）石灰沈着を来たす

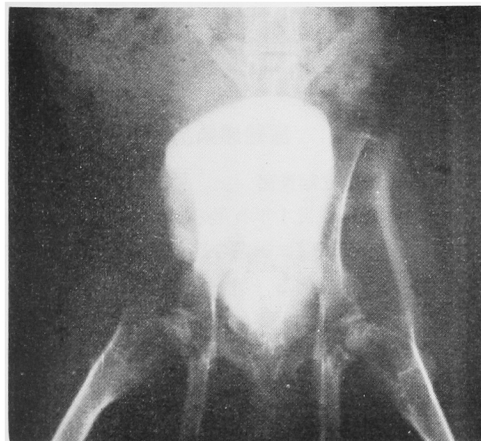


図15 膀胱接着10日目の膀胱撮影。

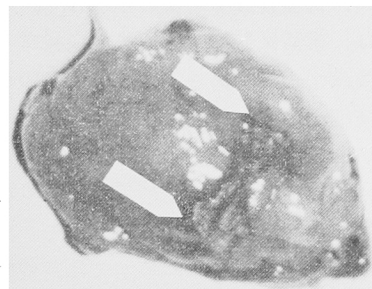


図16 膀胱粘膜上に付着させた polymer を核として発生した瓢箪形の異物結石。