

原 著

手術後腹腔内癒着防止に関する研究

(腹窓法家兎に依る実験検討)

順天堂大学医学部外科教室 (田中憲二 教授指導)

助 手 麻 生 弘

〔原稿受付 昭和28年4月18日〕

PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESIONS

Surgical Department, Juntendo Medical College

(Director : Prof. Dr. KENJI TANAKA)

by

HIROSHI ASOH

Author studied the problems experimentally how to prevent the intra-peritoneal adhesions which are seen in the abdominal operations. Rabbits were used with the abdominal windows made by ledin.

The results are as follows :

1) The blood which was injected into the peritoneal cavity causes no adhesion. When the peritoneal surface is injured, the formation of fibrous adhesion is accelerated by the presence of both blood and air in the peritoneal cavity.

2) To prevent the intraperitoneal adhesions by the lysis of fibrin, heparin and streptokinase-dornase are introduced into the peritoneal cavity at the same time with the scarification procedures, but no successful results were obtained.

3) To prevent the fibrine-formation in the peritoneal cavity, 50% urea solution was also used. But it showed relatively violent irritation to serosa and inhibits the movement of intestine. Therefore, this drugs is not suitable for these purposes.

4) For the purpose to prevent the intraperitoneal adhesions, the peritoneal abrasions were protected by gelatin membrane, human amnion, gelatin sponge, oxidized cellulose, algin membrane and procaine penicillin in oil. In these materials, gelatin membrane and human amnion showed relatively good results.

目

次

I 緒 言

II 実験方法

III 予備実験 (対称)

IV 腹腔内出血と癒着との関係

A 血液の腹膜に対する影響

B 空気存在する場合の血液の影響

C 腹膜損傷時の血液の影響

V 線維素溶解に依る癒着防止

A ヘパリン

B SK, SD

VI 線維素析出阻止に依る癒着防止

VII 腹膜損傷部庇護に依る癒着防止

A 膜状物貼布

i ゼラチン膜

- ii 人羊膜
- iii ゼラチンスポンジ
- iv アルギン酸ソーダ膜
- v 酸化セルローズ膜

I 緒 言

開腹術後に於ける腹腔内癒着防止に関する研究は従来多数の報告があるが、近時此の目的に使用し得ると考えられる諸種薬剤が出現し、新たにこれ等を吟味検討する必要に迫られるに至つた。

さきに菅野は種々なる抗生物質、サルファ剤等の腹腔内使用の適否を腹窓動物に就て研究し、ペニシリン、ホモスルファミンを除く他の抗生物質及サルファ剤が何れも腸運動抑制、漿膜への刺戟、線維素析出等を来し、二次的に術後腹膜癒着症の原因となることを報告した。

余は合成樹脂製腹窓家兎を使用し、所謂無菌の開腹術後に於ける腹腔内癒着防止に関し実験研究を行つた。従来斯る研究に於ては実験動物に対して諸種操作を加へたる後、一定時日後動物を屠殺し開腹観察するか、又は生存せしめたる儘一定時日の間隔を以て数回開腹して観察する方法が執られて来たが、斯る方法に依る時は、前者に於ては同一動物の経過を継続観察することが不可能であり、又後者にてもその観察は時間的に断片的となり、且その都度開腹する事に依りその動物に対する影響を考慮せねばならない欠点がある。

これに反し腹窓動物に依る実験は、上記の諸欠点は完全に除かれ、随時腹腔内に於ける状態をありのままに観察することが可能であり、本実験に最も適した実験方法の一たることを確信する。

II 実験方法

- 1) 体重 2Kg 前後の家兎を使用した。
- 2) 腹窓は小岩井式硬式腹窓を改良したもので、材料は合成樹脂を使用した。
- 3) 腹窓の消毒は合成樹脂製なため加熱滅菌が不可能であり、0.1% 青汞液中に24時間以上浸漬し、使用に際して滅菌生理的食塩水を以て洗滌した。
- 4) 腹窓装着は家兎の腹部を剪毛後5%ヨードチンキ及酒精を以て消毒し、1%ノボカインに依り局所麻酔を行い、臍状突起下6~7cmの部より下方へ略々腹窓の長径(約7cm)に等しく正中切開を

B 流動体注入

VII 総括及考按

IX 結 論

行い、腹筋及腹膜に腹窓を連続縫合を以て装着した。(図1)

図 1 腹窓装着直後



- 5) 合成樹脂製腹窓は実験動物の腹膜に対して何等の刺戟を与えることなきため本実験には極めて適当であつた。
- 6) 各実験は家兎に腹窓装着後約1週間経過を観察し、装着手術に依る感染及炎症症状無く、胃腸運動の正常に恢復したことを確認せるものを使用した。

III 予備実験 (対称)

先づ腹窓家兎に対して次の如き実験操作を加へ、それに依る腹膜癒着形成の経過を観察し、これを対称として同様操作を行つた腹窓家兎に対して諸種癒着防止方法を施行し、その癒着形成を如何に防止し得るかを観察した。

実験成績

腹窓家兎に対し局麻下に腹窓に沿つた側腹部より開腹し盲腸及それに相接する上行結腸を牽出その漿膜に刺戟を与へた。刺戟方法としては滑石粉撒布等各種行われているが、部分的に有効な刺戟を与える方法としてガーゼ片に依り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箇所を実施した。

腸管に上記の刺戟を与へたる後腹窓下にその変化を観察すると表1の如くである。

第1表 対称

家兎 番号	小腸運 動恢復	大腸運 動恢復	滲出液 出現	線維素 析出	線維素性 癒着形成	膜様癒 着形成
11	20分	6時間	10分	15分	24時間	4日
12	20分	12〃	15分	18〃	12〃	5日
13	15分	12〃	12分	15〃	24〃	5日
14	20分	12〃	10分	20〃	21〃	3日
15	20分	21〃	10分	18〃	12〃	3日

即ち数分後には滲出液が出現し且線維素が該刺激部位より析出する。その滲出液を穿刺鏡検すると多数の白血球を認める。腸運動はすべて刺激直後完全に停止するが、小腸は数分後より開始し30分〜1時間後には殆ど完全に恢復する。然し乍ら刺激を与えられたる盲腸、上行結腸に於ては恢復遅く数時間以上を要し、時に24時間後にも完全に恢復しないことがある。析出した線維素は更に時間の経過と共に広範囲となり、12〜24時間後には完全に漿膜相互を接着し線維素性癒着となる。其の後炎症症状は高度となり、線維素性癒着は更に3〜7日の間に殆ど完全な膜様癒着となり永久的な腹膜癒着が完成する。(図2)

此の時間的経過は癒着防止上極めて重要である。即ち癒着の形成は腹膜損傷直後に始まり約1週間で完成することになるが、癒着形成の経過中最も重要な時期は線維素が完全なる線維組織に変化する腹膜受傷後第2〜3日迄である。故に腹膜癒着を防止せんとするには、此の期間腹膜損傷面の他への接触を防ぐか、或は析出された線維素を線維組織に変化する以前にこれを処理し、その間に上皮細胞の再生即ち創の治癒を図ることが根本的な条件となる。

又癒着形成が腸運動恢復の遅い大腸に於て広範囲且高度に認められるが、腸運動恢復の速かなる小腸に於ては癒着形成が波及し難い点から、腸運動障碍に依る腹膜相互の接触時間の短縮を図る方策即ち腸運動の恢復を促進する点も癒着防止上必要であると考えられる。

其の他開腹時に於ける線維素形成の可能性あるものに腹腔内に於ける出血が挙げられる。依つて余は次に血液と腹腔内癒着形成の關係に就て実験を行つた。

Ⅳ 腹腔内出血と癒着との關係

腹膜癒着の諸原因中血液の演ずる役割に就ては癒着形成の機序が血液の凝固機序に相似する点から従来種々論及されて來た。

開腹術時に於ける出血が癒着形成に如何なる影響を

与えるやを確かめるため次の如き実験を行つた。

A 血液の腹膜に対する影響

同一家兎の心臓穿刺に依つて得たる全血5ccを注射器を以て側腹部より腹窓下に注入観察した。

其の結果は第2表の如くである。

第2表 家兎腹腔内全血注入時

家兎 番号	注入量	腸運動 抑制	漿膜面 刺激	線維素 析出	血液吸 收時間	癒着 形成
20	5 cc	—	—	—	24時間	—
21	5 〃	—	—	±	24〃	—
22	5 〃	—	—	—	24〃	—
23	5 〃	—	—	—	48〃	—
24	5 〃	—	—	—	24〃	—

即ち注入直後注射針刺入に依り停止した胃腸運動は数分後にして略々完全に恢復した。漿膜に対する刺激は全く認められない。血液は凝固することなく流動性を保ちたるまゝ腸運動に従つて漸次移動拡散した。時に軽度の線維素析出若しくは小凝血塊を形成するが、24〜48時間後には血液が漸次漿液性となり吸収されると共に消失した。

以上の如く単に血液のみにては何等癒着形成の原因とはなり得ない。

B 空氣の存在する場合の血液の影響

前記と同様操作に依り全血を腹腔内に注入し、その直後に空氣を同量注入観察した。

其の結果は第3表の如くである。

第3表 血液及空氣注入

家兎 番号	注入量 血液空氣	腸運動 抑制	凝血塊 形成	線維素 析出	血液吸 收時間	癒着 形成
25	5 cc 5 cc	—	—	—	24時間	—
26	5 〃 5 〃	—	—	—	21〃	—
27	5 〃 5 〃	—	—	—	24〃	—
28	5 〃 5 〃	—	+	±	48〃	—
29	5 〃 5 〃	—	—	—	24〃	—

注入された空氣は血液内に小気泡を形成し、その氣泡を中心として血液凝固が認められ薄い膜様物を形成する。更にそれが相互に連続して索状を呈することもある。然し乍ら必ずしも更に癒着を形成することはなく、血液の吸収と共に線維素も消失し去ることが多い。

C 腹膜損傷時の血液の影響

予備実験と同様に盲腸及上行結腸に対して摩擦及沃丁塗布に依る刺激操作を行いたる後、その部に同様な血5cc注入し観察を行つた。

其の結果は第4表の如くである。

第4表 腹膜刺戟時血液注入

家兎 番号	刺 部 位	載 位	注入量	腸運動 抑 制	線維素 析 出	線維素性 癒着形成	膜様癒 着形成
30	盲 上	腸 結腸	5 cc	+	+	12時間	3日
31	〃	〃	〃	+	+	12〃	4〃
32	〃	〃	〃	+	+	12〃	3〃
33	〃	〃	〃	+	+	6〃	2〃
34	〃	〃	〃	+	+	12〃	3〃

即ち漿膜の刺戟に依り析出した線維素と共に血液も凝血塊を形成し、為に線維素性癒着は一般に予備実験を対称とすると、より迅速且広範囲に形成されるのを認めた。

V 線維素溶解に依る癒着防止

以上の実験に依り血液自体に何等癒着形成に対する影響は認められないが、開腹術後の如く空気存在若しくは漿膜損傷ある場合には癒着形成を促進するものと考えられる。

依つて先づ漿膜損傷及出血に依り腹腔内に析出した線維素、これが器質化して完全なる癒着形成に到るに先立つてこれを溶解吸収せしめて術後癒着を防止せんとする方策に關し血液凝固阻止剤たるヘパリン及線維素、核蛋白分解酵素たる Streptokinase, Streptodornase (以下SK, SDと略)に依る效果に就て実験検討した。

A ヘパリン

先づヘパリン溶液を腹窓家兎の側腹部より注射器を以て注入し、その腹膜に対する刺戟、腸運動抑制等の有無を観察し、次いで予備実験を対称としてこれと同様の刺戟操作を加えたものにヘパリン溶液を注入し癒着防止の效果を検討した。

ヘパリン溶液はヘパリンナトリウム注射液「タケダ」(1管5cc, 5,000 U. S. P. ヘパリン単位)を用いた。

腹窓家兎の腹腔内にヘパリン溶液5ccを注入した結果は第5表の如くである。

第5表 ヘパリン溶液腹腔内注入

家兎 番号	注入量	腸運動 抑 制	漿 膜 刺 戟	線維素 析 出	癒 着 形 成
40	5 cc	—	—	—	—
41	5 〃	—	—	—	—
42	5 〃	—	—	—	—
43	5 〃	—	—	—	—
44	5 〃	—	—	—	—

即ち注入直後には漿膜に軽度の貧血を来すのみにて他に特に変化を認めない。注入数分後には小腸は既に運動を開始し、他の腸管も逐次速かに運動を恢復し殆ど影響はない。漿膜に現れた貧血も数分後には正常に復し、引続き線維素析出、滲出液出現等の腹膜刺戟症状は起らず、24時間後にも腹膜、腸運動共に正常である。

次に盲腸及上行結腸に摩擦及ワ丁塗布に依り刺戟を与えた後、ヘパリン溶液5ccを腹腔内に注入したが、その成績は第6表の如くである。

第6表 腹膜刺戟時ヘパリン注入

家兎 番号	刺戟部位	注入時期	注入 量cc	線析 維出 素	線溶 維解 素	刺戟部 位よりの 出血	癒着 形成
45	盲腸上行結腸	刺戟直後	5	+	/	±	+
46	〃	〃	5	+	/	+	+
47	〃	〃	5	+	/	+	+
48	〃	刺戟12時間後	5	+	—	—	+
49	〃	〃	5	+	—	±	+
50	〃	〃	5	+	—	—	+

即ち線維素析出は対称と殆ど大差なく、又12時間後に再度ヘパリン溶液を5cc注入するも線維素の溶解は殆ど認められない。又屢々刺戟部位及側腹部の手術創よりの出血が認められることがある。

以上ヘパリンは腹膜に対して殆ど刺戟を与えることはないが、線維素溶解は腹腔内に於ては認められず、又手術時に多量の出血を招来する恐れがあり、本剤に依る癒着防止効果は期待し得ない。

B SK, SD

SK, SDは共に溶血性連鎖球菌の產生する酵素であり、Tillet and Garner(1933)がSKは血液凝固物及線維素性滲出物を溶解し、SDはデスオキシ核蛋白分解酵素なりと報告して以来、各種化膿性滲出物の粘稠度を低下せしめる目的で各方面に用いられ効果を挙げている。依つて本剤を用いて腹腔内に於ける線維素溶解に依る癒着防止効果を実験検討した。

実験方法は前記ヘパリンと同様に行つた。

SK, SDはヴァリダーゼ「レダリー」(1瓶中SK 100,000単位, SD 25,000単位含有)を1瓶を10ccの滅菌蒸留水に溶解したものを使用した。

ヴァリダーゼ溶液5ccを腹窓家兎の腹腔内に注入した結果は第7表の如くである。

即ち注入直後腸運動は静止し、漿膜は貧血状となる。腸運動は数分後に小腸より逐次恢復し殆ど影響を

第7表 バリダーゼ腹腔内注入

家兎 番号	注入量cc	腸運動 抑制	漿膜 刺激	線維素 析出	癒着 形成
60	5	—	—	—	—
61	5	—	—	—	—
62	5	—	±	—	—
63	5	—	—	—	—
64	5	—	±	—	—

認めない。漿膜の貧血は数分後には却つて軽度の充血状に変化する。線維素析出、滲出液の出現等の刺激症状は殆ど認められない。24時間後にも漿膜に軽度の充血を残すのみにて、其の他腹膜、腸運動に対する影響は全くない。

次に盲腸及上行結腸に刺激操作を行い、ヴァリダーゼ溶液 5cc を腹腔内に注入したが、その成績は第8表の如くである。

第8表 腹膜刺激後バリダーゼ注入

家兎 番号	刺激部位	注入 量cc	注入時期	線維素 析出	線維素 溶解	刺激部 位より の出血	癒着 形成
65	盲腸	5	刺激直後	+	/	—	+
66	上行結腸	5	〃	+	/	—	+
67	〃	5	〃	+	/	±	+
68	〃	5	刺激後 12時間後	+	±	—	+
69	〃	5	〃	+	±	—	+
70	〃	5	〃	+	±	±	+

即ち線維素析出は対称と全く同様であり、線維素析出後更に 5cc を注入したが、線維素の小塊は明らかに溶解消失し、又細い索状を呈して居るものも切断することを認めるが、総べての線維素を完全に溶解せしめることは不可能であつた。但し一部報告せらるゝ如く高度の出血を来す例は認められない。

以上 SK, SD は腹腔内に於て腹膜、腸運動に対して殆ど影響なく、且線維素溶解作用はヘパリンに比すれば明らかに認めらるゝも、尙完全に癒着を防止し得ない。

VI 線維素析出阻止に依る癒着防止

手術後各種の原因に依り惹起する線維素の析出を阻止する方法に依り腹腔内癒着を防止する目的を以て、尿素の腹腔内に於ける線維素析出阻止作用を実験検討した。

実験方法はヘパリンの場合と同様に行つた。使用した尿素は 50% 溶液で pH=7.8 である。

i) 0.5cc 注入

注入と同時に総べての腸管は運動を停止する。30秒乃至1分後には尿素に接触した部分の漿膜面血管拡張が認められる。10~15分後には注入部に線維素の析出が明らかに肉眼にて認め得るようになり、30~60分後には線維素は更に増加して膜状若しくは索状を呈するようになる。腸運動の回復は10~15分後に始まるが、その完全なる回復には数時間を要する。24時間後には腸運動は殆ど正常に回復するも、注入直後現れた線維素塊は依然認められ、更に癒着形成の過程を辿る。

次に腹膜に刺激操作を与えたる後同様 0.5 cc 注入すると、注入直後に漿膜刺激部の充血が起り、その程度は周囲の漿膜に現れる充血よりも高度であり、線維素析出も刺激を与えざる場合よりも早期且高度である。刺激に依る腸運動抑制に依り、癒着形成は24時間後には既に著明且広範囲である。

ii) 1.0cc 注入

注入直後の腸運動停止、漿膜の充血等の変化は 0.5cc の場合と全く同様である。線維素析出は 10分後には既に認められる。更に注入部には白血球遊走が起り、腸運動開始も遅れて大抵 20分後に始まる。30分後には滲出液が出現し、1時間後には線維素の析出が著明となり、為に腸管の接着が起つて来る。この腸管接着は運動回復の遅い大腸、盲腸に於ては剝離することが少く、24時間後にもその癒着が継続し、更に癒着形成へ移行することが屢々である。

腹膜に刺激を与えたる場合に 1.0cc 注入すると、刺激部位の充血は更に高度であり、時に刺激部位より出血を見ることさえある。その他の変化も 0.5cc の場合と全く同様であり、癒着形成は全く防止されず寧ろ促進される。

iii) 4.0cc 注入

4.0cc 注入すると、注入直後に漿膜面は却つて貧血状を呈し、動物は刺激に依る疼痛のため啼声を挙げ不穏状態となり、斯る大量にてはその刺激が相当激しいことを示している。漿膜の貧血は数分後には充血となり、甚しい場合には出血さえ来すこともあり、その他線維素析出、腸運動抑制等の変化も少量の場合に比して更に高度であり、殆ど毎回癒着を形成するに到っている。故に腹膜刺激時の癒着防止効果は全く期待し得ない。

注入直後の腸管の組織学的変化は全般に亘つて毛細

血管の拡張があり、線維素析出、白血球の遊走特にエオチン嗜好性細胞の浸潤があり、粘膜下層には強度の充血、浮腫及腺細胞の著明なる核分裂像を認める。

以上の成績を総括すると第9, 10表の如くである。

第9表 50%尿素腹腔内注入

注入量cc	腸運動抑制	漿膜に対する影響 注入直後の貧血	其の後の充血	線維素析出	癒着形成
0.5	+	—	+	+	+
1.0	++	+	++	++	++
4.0	+++	+	++	++	++

第10表 腹膜刺戟時50%尿素注入

刺戟部位	注入量cc	線維素析出	刺戟部位よりの出血	癒着形成
盲腸上行結腸	0.5	++	±	++
〃	1.0	++	+	++
〃	4.0	+++	++	++

即ち尿素に於ては少くとも腹腔内に於ける線維素析出阻止作用は認められず、却つて尿素自体の腹膜に対する刺戟に依り線維素析出及腸運動抑制が強く、癒着形成防止の目的には不適當であると考ええる。

VII 腹膜損傷部庇護に依る癒着防止

A 膜状物貼布

各種膜状物質を腹膜損傷部に貼布被覆することに依り腹腔内癒着を防止せんとする試みは既にコロヂウム膜、金属薄片、動物性膜、大網膜等有効と考えられる物質は総べて試みられて来たが、その效果に就ては甲論乙駁の状態であり何れも決定的な効果を挙げ得るに到っていない。

即ち本目的に適する膜状物質の必要とする条件としては、その物質自体が腹膜に対して全く刺戟とならざることである。然し乍ら如何なる物質にてもこれを腹腔内に挿入する時は、多かれ少かれ異物としての刺戟を与えることは当然である。依つて斯る欠点を或る程度回避せんとするには、その物質の吸収時間が腹膜損傷部の治癒に要する時間、殊に予備実験の項に於て述べた癒着防止に必要な期間に略々一致することに依り、無用に長期間腹腔内に残存して永く刺戟とならざることが必要である。上記諸物質も此の様な条件に適合せざるため良好なる結果を得られなかつたものが大部分であると考ええる。

然し乍ら膜状物質を腹膜損傷部に貼布するという考えは、腹腔内癒着に対する根本的な方策の一つである

と考えるので、在来の諸物質中比較的前記条件に適合し、且現在入手容易なるゼラチン膜及び人羊膜ゼラチンスポンジ、酸化セルロース、アルギン酸ソーダ膜等を本目的に使用してその効果を観察した。

実験方法は腹窓家兔の側腹部より開腹し、上記二物質を腹腔内に挿入し、その吸収時間及腹膜に対する刺戟の程度、即ち滲出液の出現、白血球遊走、線維素析出、腸運動障碍等癒着形成の原因となる欠点の有無等を観察し、次いで同様側腹部より開腹し盲腸及上行結腸を牽出し、予備実験と同様の摩擦及ワ丁塗布に依る刺戟をその相接する漿膜面に対して行い、その刺戟面に対してこれ等二物質を貼布しその癒着防止に対する効果を観察した。

i) ゼラチン膜

注射液作製用の精製ゼラチンを滅菌蒸留水に加温溶解し、濾過後 100°C 15 分にて 3 日間滅菌を行いたる後、これを滅菌シャーレ内に平板として洗し込み、孵卵器内にて乾燥せしめてゼラチンのフィルム状薄片を作製し使用した。

ゼラチン膜を腹腔内に挿入すると軟化し腸管に密着する。ゼラチン膜に接触した腸管の運動は少々抑制されるが、滲出液の出現、線維素析出等の腹膜刺戟症状は来さない。軟化したゼラチン膜は断裂することなく漸次溶解吸収される。吸収時間はその厚さに依り長短はあるが、大体 3～5 日で肉眼にては認められない程度に溶解された。時に腸管相互が軟化し糊状となつたゼラチンに依り接着されることがあるが、それが癒着形成の原因とはならずゼラチンの吸収と共に接着部は完全に分離する。(図 3)

第11表 ゼラチン膜腹腔内挿入

家兔番号	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟	線維素析出	吸収時間	癒着形成
101	—	—	—	3 日	—
102	—	—	—	3 日	—
103	—	—	—	5 日	—

第12表 腹膜損傷部ゼラチン膜貼布

家兔番号	刺戟部位	線維素析出	癒着形成
105	盲腸上行結腸	—	—
106	〃	±	—
107	〃	—	—
108	〃	—	—
109	〃	—	—

腸管漿膜の刺戟した部分にゼラチン膜を貼布すると、腸管運動の抑制及線維素の析出を見るも損傷面は完全に庇護され、腸運動恢復後もゼラチン膜はその位置を移動せず完全に損傷部相互の接触を防止し、ゼラチン膜の吸収と共に損傷面も治癒し、癒着形成を完全に防止し得た。(第11表及第12表)

ii) 人羊膜

帝王切開術時に無菌的に採取した人羊膜をペニシリン溶液中に浸漬保存し、使用に際して滅菌生理的食塩水にて洗滌使用した。

腹腔内に挿入するとゼラチン膜同様腸運動に対する抑制作用は少く、滲出液出現、線維素析出等の腹膜に対する刺戟症状は全く無い。吸収速度は5~7日である。

腸管漿膜損傷面に貼布すると、損傷面に対する接着はラゼチン膜に比して良好ではなく、腸運動の恢復と共に剝離移動することがある。依つて腸線に依つて縫合固定する必要がある。損傷部の庇護には斯る欠点を除いてはゼラチン膜と同様に良好である。(第13・14表)

第13表 人羊膜腹腔内挿入

家兎番号	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟	線維素析出	吸収時間	癒着形成
110	—	—	—	5日	—
111	—	—	—	5日	—
112	—	—	—	5日	—
113	—	—	—	7日	—

第14表 腹膜刺戟部人羊膜貼布

家兎番号	刺戟部位	線維素析出	癒着形成
115	盲腸上行結腸	—	—
116	〃	±	—
117	〃	±	—
118	〃	—	—
119	〃	±	—

以上ゼラチン膜及人羊膜は漿膜損傷部庇護に依る腹腔内癒着防止の目的には比較的良好な結果を得たが尚入手保存等に難点がある。依つて両者に相似した物質であつて、更に現在入手容易なるものとして最近各方面に使用されている所謂吸収性止血物質たるゼラチンスポンジ、酸化セルローズ及びアルギン酸ソーダ膜が本目的に使用し得るや否やを検討した。

iii) ゼラチンスポンジ

1944年 Bering に依り創製されたもので、精製ゼラ

チンを原料とする多孔性の海綿状を呈し、吸収性及止血作用を有する。本品はトロンビンの添加に依り止血作用を増加する。

本実験にはスポンゼル(山ノ内)を使用した。製品は大体5×2、5×0.8 cmの容積を有するため、家兎の腹腔内に使用する際に1×1×0.3cmに切断して使用した。

スポンゼルの乾燥状態にて家兎の腹腔内に挿入すると体液を吸収し少々膨脹しゾル状となる。スポンゼルと接触する漿膜面は充血を来し、数時間後には軽度の炎症性変化の発現と共に滲出液の出現、線維素析出が起る。腸運動も接触部に於ては恢復が遅延し、更に炎症性変化の拡大と共に腸運動障碍は顕著となり、為にその周囲に癒着形成が起る。スポンゼルの吸収時間は極めて長く、腹腔内に於て原形を余り変ぜずに残存することがある。

使用に際して滅菌生理的食塩水を浸潤せしめた場合には、上記の諸変化は比較的軽度であるが尚大部分癒着形成を見るに到る。この点より斯るスポンゼルの刺戟を来す理由として、比較的容積の大なること及び吸収速度の極めて遅きためと思われる。

スポンゼルの腹膜附着部に於ける第7日目の組織学的変化はスポンゼルの表面には、その周囲より内被細胞の被覆増殖が起り、その内側は Fibroblasten に移行し、更にそれがスポンゼル内部への侵入の傾向を示している。スポンゼルの漿膜への附着部は比較的緊密ではなく、その部に血管新生、異物巨細胞及中等度の円形細胞浸潤が認められる。即ちスポンゼルには異物としての反応が大なることを示している。

以上スポンゼルは吸収速度遅く、為にスポンゼル自体が漿膜に対する刺戟となる点から、漿膜損傷面に対する庇護の目的には不適と考える。(第15表及第16表)

第15表 スポンゼル腹腔内挿入

家兎番号	使用方法	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟	線維素析出	吸収時間	癒着形成
120	乾燥のまま	+	++	++	25日	++
121	〃	++	++	++	25日	++
122	〃	++	++	++	20日	++
123	滅菌生理的食塩水に浸漬	+	+	+	18日	+
124	〃	+	+	+	20日	+
125	〃	+	+	+	20日	+

第16表 腹膜刺戟部スポンゼ貼布

家兎番号	刺戟部位	使用方法	線維素析出	癒着形成
126	盲腸上行結腸	乾燥のまま	+	+
127	〃	〃	+	+
128	〃	〃	+	+
129	〃	滅菌生理的食塩水に浸漬	+	+
130	〃	〃	+	+
131	〃	〃	+	+

iv) 酸化セルローズ膜

Yackel and Kenyon (1942) に依り初めてその止血作用を報告された外科用ガーゼ若しくは綿を NC_2 酸化に依つてセルローズを溶解性及止血作用のあるセルローズ酸としたものである。製品の酸化度には各種あり、その酸化度の高くなるに伴い溶解吸収の速度が早くなる。

本実験にはネオセルローゼ（興和化学）酸化度16・64%の製品を用いた。

ネオセルローゼを腹腔内に挿入すると血液等を吸収して軟化し暗褐色を呈する。漿膜面に粘着して腸運動に依つても移動しない。腹膜に対しては、数時間後に漿膜の軽度の充血を認めるが、滲出液の出現、線維素の析出等の変化は殆ど来さない。腸運動に対しては殆ど影響は無い。吸収時間は少々遅く、1週間後にも尙小塊となつて残存していることが多い。

腹膜損傷部に対しては、ゼラチンスポンジに比すればその庇護の目的には、少々吸収遅く且刺戟を有する欠点あるも、尙使用し得るものと思われる。（第17表及第18表）（図4）

第17表 ネオセルローゼ腹腔内挿入

家兎番号	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟	線維素析出	吸収時間	癒着形成
140	—	士	士	7日	—
141	士	士	士	7日	—
142	士	士	士	10日	+

第18表 腹膜刺戟部ネオセルローゼ貼布

家兎番号	刺戟部位	線維素析出	癒着形成
145	盲腸上行結腸	+	—
146	〃	+	+
147	〃	—	—
148	〃	士	—
149	〃	—	—

v) アルギン酸ソーダ膜

アルギン酸は乾燥海藻より抽出される多糖類に属する高分子の膠質物であり、そのソーダ塩は膠の如く水に徐々に溶解し極めて粘稠なる液を作る。即ち水和性、接着性及粘性が高く保護膠質作用を有する。

本実験にはアルギン酸ソーダのフィルム様膜状の製品たるアルマン（共成）を使用した。

アルマンを家兎の腹腔内に挿入すると直ちに水分を吸収して軟化し漿膜面に附着するが、軟化後は断裂し易く操作に少々不便な点がある。漿膜に対する刺戟は全く無く、滲出液出現、線維素析出、腸運動抑制は全く認めない。吸収速度は極めて早く、通常24時間後は殆どその存在を認めない程度に溶解し去る。粘稠となつたアルマンは時に腸管相互を接着することもあるが、ゼラチン膜と同様に24時間後には吸収と同時に腸管の接着も分離し、癒着形成の原因とはならない。

（図5）

漿膜損傷面にアルマンを貼布すると、その溶解吸収が早い為、腸運動の恢復遅い時には効果の不確実なる場合もあるが、概ね腸運動恢復に要する数時間内は線維素性癒着の形成を防止し得ることに依り癒着防止の目的を達し、前二者に比して遙かに良好な結果を得た。（第19表及第20表）

第19表 アルマン腹腔内挿入

家兎番号	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟	線維素析出	吸収時間	癒着形成
150	—	—	—	24時間	—
151	—	—	—	24時間	—
152	—	—	—	24時間	—

第20表 腹膜刺戟部アルマン貼布

家兎番号	刺戟部位	線維素析出	癒着形成
155	盲腸上行結腸	+	—
156	〃	+	+
157	〃	+	—
158	〃	—	—
159	〃	+	+

B 流動体注入

流動体を腹腔内に注入し腹膜損傷部の接触を防ぎ、これに依り癒着を防止する目的に現在比較的使用容易と考えられる油性プロカインベニシリンを用い、その抗菌力の利用と共に実験検討を行つた。

実験方法はヘパリンの場合と同様に行い、油性プロ

カインペニシリン「科研」(1cc 30万単位)を使用した。

油性プロカインペニシリン(以下油Pと略) 1cc (30万単位)を腹腔内に注入すると、注入直後には腸運動停止の他に何等変化を認めない。腸運動は数分後には完全に恢復し、それと共に油Pは腸間隙に沿つて拡散し、24時間後には僅かに油滴が腹窓下に浮遊するのを認めるのみである。漿膜に対する刺戟は軽度の充血を来すのみにて滲出液の出現、線維素析出等は全く認められない。48時間後には油滴も全く認められず、其の後癒着を形成することはない。(第21表)(図6)

第21表 油P腹腔内注入

家兎番号	注入量cc	腸運動抑制	漿膜に対する刺戟	線維素析出	吸収時間	癒着形成
170	0.5	—	—	—	24時間	—
171	1	—	—	—	48時間	—
172	1	—	—	—	48時間	—

次に盲腸及上行結腸に刺戟を与えたる後、その部に油P 1cc (30万単位)を注入したが、油Pは腸運動と共に拡散移動し刺戟部位に止めることは不可能なるため、或る程度の癒着形成の遅延は期待し得るが、これを完全に防止することは不可能であつた。(第22表)

第22表 腹膜刺戟後油P注入

家兎番号	刺戟部位	線維素析出	癒着形成
175	盲腸上行結腸	+	+
176	〃	+	+
177	〃	+	+
178	〃	+	+
179	〃	+	+

油Pを實際上必要なる個処に止めることは望み得ず、且多量の注入が必要なるため、この儘にては直ちに癒着防止の効果は期待し得ないが、腹腔内に於ける刺戟の殆ど認められない点から、従来の水溶性ペニシリンの腹腔内局所使用に代り油Pの使用も可能であると考える。

VIII 総括及考按

以上の実験結果を総括考按するに、腹腔内に於ける重要なる防御機能たる腹膜癒着を不要且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俟たない。その原因は複雑多岐であり、その総べてを除去することは全く不可能であり、本実験の目的も斯る

膨大なる問題中の所謂無菌的開腹術後に遇発する腹膜癒着の防止を検討した。

腹膜癒着防止の方策を求むるには先づその形成過程を知ることが必要であり、予備実験に依りそれが腹膜受傷直後に始まり、約1週間にして完成することを認めた。これは Hertzer の腹膜上皮細胞の再生に関する観察の結果と一致し、且癒着形成防止の重要なる時期は析出された線維素が完全なる線維組織に変化する受傷2〜3日の間であることを示している。この点に關し Hertzer 等も術後第1日に於て線維索性接着が防がれるならば、線維性癒着形成が防止されると述べている。

開腹術時癒着形成の誘因になると思われるものに出血がある。腹腔内に存在する血液が唯そのみにては何等癒着の原因とならず、容易且迅速に吸収されるということは大體現在諸家の認める処である。即ち Siperstein and Sansby は実験動物の腹腔内に全血を注入したが全く無害であり、単なる注入のみにては癒着や腹膜に対する刺戟を惹起することなく、又凝血塊も微小なるものを除いては殆ど形成されないと述べている。又 Florey and Witts は犬に於て腹腔内血液が24時間以内に 20〜100% 吸収されることを認めている。然し乍ら本実験に於ては腹膜損傷時には出血が癒着形成に対し影響あることを認めた。

線維素溶解に依る癒着防止に関しては従来種々の酵素が試用されている。即ち Ochsner and Garside, Donaldson 及 Ward 等は蛋白分解酵素たるペパインを、窪田氏はコクトールを、又 Walton, Ochsner and Garside 等はトリプシンを使用し報告しているが、その何れも酵素なるため取扱いが不便であり、且毒性強きため現在一般に使用されるに到つていない。

ヘパリンに就ては Lehman and Boys, Van Dyke 等が術後癒着防止に効果があると述べているが、Bloor はヘパリンは腹膜癒着を防止せず、且線維素を溶解し得ないとしている。又ヘパリン及デクマロールの併用に依る癒着防止効果も Davidson and Park はありとするも、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。余は本実験に於てヘパリンには腹膜癒着防止作用なしとする Bloor 等の報告に賛成する。

SK, SD に關しては、Wright の家兎に依る報告があるが、本実験の成績に於ては稍々効果を認むるも完全に防止し得ないものと考える。Parish は本剤の無差

別な使用に依る創傷治癒過程に必要な線維素溶解を警告している。

尿素に関しては高藤氏、木本氏等が腹膜に対して全く無害としているが、先に菅野の報告せる如く腹窓法及マグヌス法に依り腹膜に対する刺戟及腸運動抑制が著明なることを認めて居り、本実験に於ても此の点を再確認すると共に癒着防止効果は全く期待し得なかつた。

腹膜損傷部を膜様物質にて被覆保護する方法は、小範囲の腹膜損傷に対しては有効な方法と考えるが、その選択には慎重を要し特にその種類に依つては良好なる細菌培地となり得る可能性のあることを考慮すべきものであり Cippolla, Laufman等もその危険性を強調して居り、ペニシリン等の抗生物質との併用が望ましい。

IX 結 論

以上余は無菌的開腹術後に於ける腹腔内癒着形成の防止に関し、合成樹脂製腹窓家兎を用いて種々実験検討を行つた。

1) 腹腔内に於ける出血は、それ自体のみにては直接癒着形成の原因となることは殆どないが、空気存在及腹膜に対する刺戟損傷の存在する場合には、血液の存在は癒着形成を促進する。

2) 腹膜に対する各種刺戟及出血に依り析出せる線維素を、それが器質化するに先立つてこれを溶解吸収せしめて癒着形成を防止する目的に、ヘパリン及SK, SDを用いたが、両者共に腹腔内に於ける線維素溶解作用は著明でなく、却つてこれ等薬剤の刺戟に依り線維素析出が促進される場合もあり、又ヘパリンに於ては腹壁創よりの出血時間延長等の欠点がある。

3) 尿素の腹腔内に於ける線維素析出阻止作用は認められず、尿素自体の腹膜に対する刺戟に依り線維素析出を促進し、又腸運動抑制作用が強く癒着防止効果は期待し得ない。

4) 腹膜損傷部に対してゼラチン膜、人羊膜、ゼラチンスポンジ、アルギン酸ソーダ膜、酸化セルローズ膜を貼布して他への接触を防ぎ、その間に損傷部の治癒を図り癒着防止を試みたが、ゼラチン膜、人羊膜に於て略々その目的を達することが出来た。ゼラチンスポンジは吸収時間が極めて長く且腹膜に対する刺戟があり、アルギン酸ソーダ膜は吸収早きに過ぎ、又酸化セルローズ膜は腹膜に対する刺戟を有するため何れも

不適當であつた。

5) 油性ペニシリンを腹腔内に注入して腹膜相互の接触を防ぎ、依つて癒着防止を図つたが、所期の効果を挙げ得なかつた。

(本論文の要旨は昭和27年4月、第52回日本外科学会総会に於て報告した。)

図 2 対称刺戟後24時間

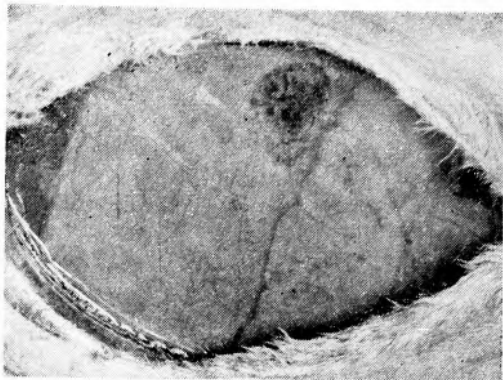


図 3 ゼラチン膜挿入後24時間



図 4 酸化セルローズ膜挿入後24時間



図 5 アルギン酸ソーダ膜挿入後24時間



図 6 油性プロカインペニシリン注入後6時間



参 考 文 献

- 1) Bloor, B. M., Ann. Surg., 126, 324, 1947 2) Chamberlen, B. E., Am. J. Surg., 81, 462, 1951
- 3) Cippolla, A. F., Surgery, 24, 828, 1949 4)

- Correll, J. T., Surg. Gynec. and Obst., 85, 211, 1947 5) Davidson, M. M., Arch. Surg., 59, 300, 1949 6) Deprizio, C. J., J. A. M. A., 148, 118, 1952 7) Donaldson, J. K., Arch. Surg., 36, 20, 1938 8) Florey, H. W., Lancet, I, 1323, 1928 9) Hertzler, A. E., The Peritoneum 10) Jenkins, H. P., Surgery, 20, 124, 1949 11) Laufman, H., Surg. Gynec. and Obst., 86, 669, 1948 12) Lehman, E. P. and Boys, F., Surgery, 12, 236, 1943 13) Mengert, W. F., J. A. M. A., 147, 34, 1951 14) Ochsner, A. and Garside, F., Surg. Gynec. and Obst., 54, 338, 1932 15) Rea, C. E. and Wangenstein, O. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 31, 1060, 1934 16) Schiff, C. A., Surgery, 25, 257, 1949 17) Siperstein, D. M. and Sansby, J. M., Am. J. Dis. Child., 25, 107, 1923 18) Tillett, W. S. and Garner, W. L., J. Exper. Med., 58, 485, 1933 19) Van Dyk, O. J. Surgery, 27, 139, 1950 20) Ward, B. W., J. Oklahoma Med. Assn., 29, 399, 1940 21) White, B. H., Ann. Surg., 130, 942, 1949 22) Wright, L. T., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 75, no. 2, 1950 23) 菅野昌彰 日本外科学会雑誌 53, 743 昭28 24) 木本誠二 臨床外科 4, 557 昭24 25) 窪田孝 日本外科学会雑誌 25, 1296 大正13 26) 楠隆文 手術 4, 123 昭25 27) 御手洗 東洋 臨床外科 6, 472 昭26 28) 高橋歳夫 臨床外科 4, 45 昭24

癌(前立腺癌)の臓器特異性化学療法

Organspezifische Chemotherapie des Krebses (Prostata Karzinom)

v. Hermann Druckrey u. Siegfried Raabe

Klin. Wochenschr. Heft 37/98 Okt. 1952.

Oestrogen に依る前立腺癌の治療は臨床上優秀であるとされて居るが、此れは腫瘍組織を死滅させるのではなく、単に退行変性を起させて腫瘍の發育を抑制するのみである。前立腺癌に対する Oestrogen の作用としては、間接に脳下垂体前葉の内分泌機能に影響を与える他、直接に前立腺癌細胞自体に作用する。前立腺癌は正常の前立腺と同じく大量の磷酸酵素を作る。それで磷酸エステル型の Oestrogen を静注すると腫瘍内で分解され、遊離の Oestrogen が生じ腫瘍に対する毒性を現わす。Diäthylstilboestrol は受精卵に対する実験の結果、最小の濃度で完全に卵の分裂を抑制し細胞融解を起させる。その平均有効量は 0.5 γ /c.c. で60kgの人間で30mgの量に相当する。併し Oestrogen の溶解度は小さく、達し得る濃度に限度があるので著者等は合成 Diäthylstilboestrol からその di-phosphate を作った。此れは腫瘍内磷酸酵素に依つて Diäthylstilboestrol を遊離する。此れを患者に対して毎日 50~250mg 静注したが副作用を見ず、数例で一過性の生殖器痒痒感を訴えたに過ぎず、総量数 γ に達しても乳腺肥大は認めなかつた。血清内磷酸酵素の量は注射第一日から急激に低下する。本療法は腫瘍組織の特殊酵素作用と治療に利用し得る一例である。

(安藤協三抄訳)