

## 合成高分子材料の生体反応

東京大学医学部第一生理学教室 (主任 松田幸次郎教授)

渥 美 英 子  
アツ ミ エイ コ

(受付 昭和 35 年 6 月 30 日)

## I 緒言

## II 実験の材料および実験方法

## 1) 実験材料

- a) 実験動物
- b) 移植材料

## 2) 実験方法

## III 検査項目および検査方法

- 1) 血清蛋白像
- 2) 病理組織像
- 3) 合成高分子材料の抗原性の検討

## IV 実験成績

## 1) 血清蛋白像の変動

- a) 各種合成高分子材料についての検討
- b) Silicone rubber を中心として、充填剤、加硫剤などの添加剤による影響の検討

## 2) 病理組織学的検討

- a) 合成線維材料の比較検討
- b) スポンジ様材料の比較検討
- c) ゴム様弾性を有する材料の比較検討
- d) Silicone rubber を中心として、充填剤、加硫剤などの添加剤による影響の検討
- e) 他の臓器の病理組織学的変化
- f) 各種合成高分子材料の組織反応の強さの序列

## 3) 合成高分子材料の抗原性の検討 (心電図によるアナフィラキシーの検討)

- a) 血清学的ショックを起させる諸条件の検討
- b) 対照群
- c) PVP移植群

## V 総括および考按

## VI 結論

## I) 緒言

生体内に初めて使用された合成高分子は Methyl me-

tacrylate である。1945年、Beck は頭蓋の骨の欠損部に Methyl metacrylate を充填し、1947年 Hufnagel<sup>2)</sup> はやはり Methyl metacrylate で人工大動脈弁をつくり、胸部大動脈に挿入して心臓の弁の代用を試みた。

1950年頃より、合成線維の発達とともに Vinyon<sup>4)</sup> 'N',, Nylon, Orlon, Dacron, Teflon などの優秀な合成高分子材料が世に現われ、それらが Voorhees,<sup>3)</sup> Shumacker,<sup>4)</sup> Deterling,<sup>5)</sup> Harris,<sup>6)</sup> Hufnagel<sup>7)</sup> らにより代用血管として使用され、血管外科の領域は飛躍的な発展を遂げた。

一方、Lillehei,<sup>8)</sup> Donald,<sup>9)</sup> Kirklin,<sup>10)</sup> Lewis<sup>11)</sup> らにより、心臓の中隔欠損部のプロテーゼとして formalinized polyvinyl alcohol sponge (Ivalon) が使用された。Ivalon の用途は広く、Shumway<sup>12)</sup> は代用血管および気管に、Gale<sup>13)</sup> は肺切後の充填剤として、Pesek<sup>14)</sup> は横隔膜ヘルニアの補強材料に、Jones<sup>15)</sup> は肝臓損傷部の止血修復に使用するなど、種々の用途に利用されている。

また Durham<sup>16)</sup> は "Abdominal pack," としての腹膜の代用に Polyethylene を用い、Egdahl<sup>17)</sup> は Silicone rubber を代用血管に使用している。

新しい試みとしては、Riegler<sup>18)</sup> は手術創部に合成高分子粉末 (Aeroplast) を吸きつけ、ガーゼで被覆することなく創傷庇護を試みている。

さらに最近になり、Kolff<sup>19)</sup> らは Polyurethane rubber で心臓の人工弁を作成し、Mandarino,<sup>20)</sup> Salvatore<sup>21)</sup> らは Polyurethane polymer (Foam) を骨折の欠損部に充填し、人工骨として用いようと試みている。

以上のごとく、生体内に直接に内蔵する用途以外に、さらに生体と直接あるいは間接に接触する人工内臓の領域には、合成高分子の占める位置は極めて大きい。

たとえば、気泡型人工肺の消泡剤として、Antifoam

A (Silicone)<sup>22)</sup>, 膜型人工肺の透析膜に Teflon 膜<sup>23)</sup>, Polyethylene 膜<sup>24)</sup>, 人工心臓のポンプ<sup>25)</sup>として血液破壊の少ない Silicone rubber, 人工腎臓<sup>26)</sup>, 人工肝臓の透析膜<sup>27)</sup>にゲル状 Cellophane, 血液導管として Silicone rubber, Nylon, Polyvinyl-chloride, 採血びんに Polyethylene, さらに人工肝臓の Reactor としてイオン交換樹脂など枚挙にいとまがないほどである。

これら合成高分子材料を生体内に移植し利用する場合、それらの材料は生体内において長期にわたり劣化しないという条件の他に生体に悪影響を及ぼさないという条件を満足させなければならない。

そこで、理想的高分子材料追求の第一歩として、まず生体反応の適当な指標を定め、それに病理組織学的検討を加え、さらに合成高分子の生体反応の原因、抗体産生の可能性の問題について詳細な検討を試みた。

## II. 実験の材料および実験方法

### 1) 実験の材料

#### a) 実験動物

伝染病研究所より分与された DD 系マウス (生後 3 ~ 5 週, 体重 20 g 前後の雄および雌) 約 800 匹を使用した。アナフィラキシーの実験には、実験動物中央研究所の CFW 系 50 匹を使用した。

#### b) 移植材料

i) Nylon (Nylon 6 タフタ 52 番)

ii) Tetoron (アルカリ処理タフタ F-22)

iii) Cellophane (ゲル状)

iv) Silicone rubber

イ) ゴム弾性体 (K E X 4892)

ロ) 完全熱処理により安息香酸を除去したゴム弾性体 (K E X 4892)

ハ) 生ゴム (K E 76)

ニ) ゴムコンパウンド中間体 (K E X 4892-u)

v) 天然ゴム

vi) Polyurethane polymer

イ) Rubber

ロ) Foam

vii) Ivalon (Formalinized polyvinyl alcohol sponge)

viii) Polyurea

ix) Polyvinyl pyrrolidon (以下 P V P と略称する)

i) ii) は東洋レーヨン iii) は Viskin 社

iv) は信越化学 v) は天然ゴム研究所 vi) は日清紡績 vii) は積水化学 viii) は東洋高圧 ix) は Bayer の各株式会社ならびに研究所の厚意により提供された材料を使用した。

### 2) 実験方法

合成高分子材料を布状 (Nylon, Tetoron) またはフィルム状 (Cellophane) と、固形状弾性体 (Ivalon, Silic-

one rubber, Polyurethane polymer) とに分け、前者は、20 mm × 8 mm, 後者は 20 mm × 7 mm × 1.5 mm に切り、マウスの側腹部皮下に無菌的に移植し、移植後カ月に至るまで、経過を観察した。

採血は早朝、大腿動脈より施行し、脱血後、移植局所の組織ならびに、肝、腎、脾、肺などの組織をも併せて採取し、病理組織学的検索に供した。

## III. 検査項目および検査方法

### 1) 血清蛋白像

a) 血清総蛋白濃度: 日立屈折計にて測定した。

b) 血清蛋白分画:

濾紙電気泳動法<sup>29) 30)</sup>を用いて測定した。その条件は下記のごとくである。

i) 緩衝液: 0.05M ベロナル緩衝液, pH 8.6,

ii) 濾紙: 東洋濾紙 No. 51

iii) 泳動条件: 電流 5 ~ 7 mA, 電圧 150 ~ 200 V, アルブミンが出発点より約 7 cm 移動したならば泳動を止めた。

iv) 乾燥: 100°C 乾燥室で 15 ~ 20 分

v) 染色: 0.5% Amidochwarz 氏試薬

vi) 定量: 染色後 0.5% 醋酸溶液で充分脱色, 大気中で乾燥し, 加熱パラフィンに通して半透明にしたものを, 夏目製作所製小林式光電光度計を用い橙黄色 Filter, (波長 570 mμ) にて, 1 mm 間隔ごとに測定し, これを方眼紙に書き積分した。

測定値は, 各群とも 5 ~ 10 匹を同時に採血し, その平均値をとった。なお, 溶血の甚だしい血清は測定より除外した。

### 2) 病理組織像

染色は Hematoxylin-Eosin を用い, 移植部の局所組織および肝, 腎, 脾, 肺の組織について検索を行った。

局所組織の周屈の変化として, 細胞浸潤, 線維素析出, 血管新生, 膿瘍形成などについて観察し, Nylon, Ivalon などの網目または有孔性のある材料では内部への細胞浸潤, 線維増生, 線維置換, 血管新生などにつき検討を加えた。

### 3) 合成高分子材料の抗原性の検討

合成高分子材料による抗体産生の可能性を検討するために, 生体に移植後適当な期間において同じ材料を静脈内注射することにより, アナフィラキシーをおこすか否かをしらべた。CFW 系マウスはアナフィラキシーショックをおこし易い系統であり, その際, 特有かつ著明な心電図変化を示すことが鈴田<sup>31)</sup>により明らかにされているので, PVP について鈴田の原法に従い, 症状の観察とともに心電図により検討を加えた。

#### a) 症状の観察

抗原注射後 30 分ないし 1 時間にわたって, 不安, ふるえ, 立毛, 浮腫, 運動失調, 呼吸困難, 脱力などの症

表1 血清蛋白像の変動

Material	Date	T. P. g/dl	Al		$\alpha_1$		$\alpha_2$		$\beta$		$\gamma$		A/G	$\gamma$ /Al
			g/dl	%	g/dl	%	g/dl	%	g/dl	%	g/dl	%		
Nylon	2 W	5.4	41.2	22.2	4.5	0.24	11.03	0.60	21.2	1.14	21.4	1.15	0.70	52
	1 M	6.3	39.7	2.50	4.2	0.30	10.6	0.66	24.4	1.54	21.1	1.33	0.66	53
	1.5 M	7.1	40.2	2.84	3.8	0.27	8.8	0.62	21.3	1.51	26.4	1.87	0.67	66
	2 M	6.8	37.0	2.48	4.3	0.29	9.6	0.64	21.9	1.47	27.1	1.82	0.59	73
	3 M	6.5	38.6	2.52	7.5	0.48	7.6	0.49	21.6	1.43	24.6	1.60	0.63	64
	4 M	6.7	43.8	2.93	6.4	0.43	7.7	0.52	25.0	1.67	17.1	1.17	0.78	39
	5 M	6.7	44.8	3.00	4.9	0.33	6.1	0.41	23.8	1.59	20.4	1.40	0.81	45
Ivalon	1 W	5.2	45.6	23.9	4.5	0.23	10.4	0.54	25.3	1.32	14.3	0.75	0.84	31
	2 W	6.3	40.5	2.55	4.8	0.30	12.3	0.78	23.6	1.49	18.8	1.18	0.68	46
	3 W	5.9	48.1	2.83	4.1	0.24	10.4	0.61	20.3	1.19	17.1	1.00	0.93	35
	1 M	5.9	41.7	2.47	3.9	0.23	10.3	0.61	22.3	1.32	21.8	1.28	0.72	52
	1.5 M	6.0	44.4	2.66	6.7	0.40	11.2	0.67	22.0	1.32	15.7	0.94	0.80	35
	2 M	6.2	37.3	2.34	7.6	0.48	7.7	0.48	21.9	1.37	25.3	1.58	0.60	68
	4 M	6.7	45.0	3.02	5.6	0.38	6.1	0.41	23.2	1.55	20.1	1.35	0.82	45
Tetoron	1 W	5.4	44.9	2.42	5.0	0.27	11.7	0.63	21.5	1.16	17.1	0.92	0.81	38
	2 W	5.9	41.4	2.44	5.5	0.32	9.8	0.59	25.0	1.47	18.3	1.08	0.71	44
	3 W	5.8	42.6	2.47	6.9	0.40	8.0	0.46	22.6	1.31	20.1	1.16	0.74	47
	1 M	6.1	37.9	2.31	8.1	0.50	8.6	0.52	20.3	1.24	25.1	1.53	0.61	66
	2 M	5.4	43.6	2.36	7.9	0.43	8.5	0.46	22.2	1.20	17.8	0.97	0.78	41
	3 M	6.2	47.8	2.96	5.2	0.32	6.2	0.38	21.9	1.36	18.9	1.17	0.92	40
	Silicone rubber	1 W	5.3	48.4	2.56	4.9	0.26	10.7	0.57	20.9	1.11	15.1	0.80	0.94
2 W		5.3	51.1	2.71	7.7	0.41	7.4	0.39	19.2	1.02	14.6	0.77	1.04	29
3 W		5.7	41.9	2.39	7.5	0.43	9.8	0.56	22.1	1.26	18.8	1.07	0.72	45
1 M		7.0	27.8	1.94	7.8	0.54	10.0	0.70	25.2	1.77	29.2	2.05	0.39	105
2 M		6.3	48.3	3.04	4.7	0.30	6.2	0.39	24.8	1.56	16.0	1.01	0.91	35
Cellophane	1 W	5.5	47.9	2.64	7.7	0.42	9.3	0.51	19.1	1.05	16.0	0.88	0.92	33
	2 W	5.1	45.8	2.34	6.9	0.35	7.4	0.38	23.6	1.20	16.4	0.83	0.84	36
	1 M	5.9	40.7	2.40	6.8	0.40	11.9	0.70	25.1	1.48	15.5	0.91	0.70	38
	1.5 M	6.1	42.5	2.59	7.0	0.43	9.2	0.56	20.4	1.24	20.9	1.27	0.74	49
	2 M	6.1												
Silicone rubber (安息香酸除去)	1 W		54.7		6.1		8.2		25.6		5.4		1.2	10
	2 W	5.1	44.1	2.29	6.7	0.34	10.9	0.56	29.2	1.49	9.1	0.46	0.79	21
	3 W	5.8	48.3	2.80	6.9	0.40	6.4	0.37	25.1	1.46	13.4	0.78	0.94	28
	1 M	5.3	46.6	2.49	7.3	0.39	8.1	0.43	24.6	1.31	13.3	0.67	0.87	29
	2 M	6.4	39.2	2.51	6.3	0.4	5.5	0.35	28.9	1.85	20.3	1.29	0.65	51
	3 M	6.0	46.5	2.79	5.0	0.3	5.6	0.34	27.6	1.66	15.2	0.91	0.87	33
Polyurethane polymer	1 W	5.7	50.1	2.45	6.4	0.31	5.4	0.26	27.8	1.33	10.2	0.51	1.0	20
	2 W	5.6	40.7	2.29	7.1	0.40	6.9	0.37	31.5	1.77	15.5	0.82	0.69	38
	3 W	5.9	41.0	2.40	8.0	0.47	6.7	0.29	22.6	1.66	12.8	0.94	0.70	49
	1 M	6.5	32.7	2.12	9.0	0.59	7.5	0.49	24.3	1.58	26.2	1.70	0.49	80
	2 M	5.2	38.4	1.99	8.2	0.43	10.0	0.52	28.5	1.48	15.0	0.78	0.62	39
	3 M	6.5	46.7	3.04	6.3	0.41	7.8	0.51	24.6	1.60	14.5	0.94	0.87	31

Polyurea	2 W	5.3	46.1	2.44	3.3	0.18	4.1	0.22	35.4	1.88	11.3	0.59	0.86	24
	1 M	6.1	45.6	2.78	7.2	0.44	10.3	0.63	28.8	1.76	8.1	0.49	0.84	18
	2 M	6.0	42.0	2.52	7.8	0.47	7.3	0.44	24.5	1.47	18.4	1.10	0.71	44
	3 M													
天然ゴム (peroxide にて加硫)	2 W	4.9	35.8	1.74	6.2	0.29	9.2	0.45	28.9	1.40	20.0	0.98	0.57	56
	1 M	6.1	42.4	2.57	7.1	0.43	7.1	0.43	29.9	1.82	13.6	0.83	0.74	33
	2 M	6.9	36.6	2.52	7.0	0.48	8.0	0.55	24.9	1.72	23.3	1.61	0.58	62
	3 M													
Silicone 生ゴム	10 T	6.5	42.5	2.76	6.6	0.43	7.6	0.49	27.7	1.80	15.6	1.01	0.75	37
	1 M	6.4	42.2	2.70	5.7	0.37	5.9	0.38	28.8	1.84	17.4	1.11	0.73	41
	2 M	6.9	50.8	3.50	5.5	0.38	5.7	0.39	23.8	1.64	14.2	0.98	1.0	21
	3 M													
Silicon ゴム コンパウンド 中間体	10 T	6.7	32.5	2.18	9.3	0.62	12.0	0.80	32.2	2.16	14.3	0.96	0.49	43
	1 M	6.0	39.7	2.36	6.0	0.35	9.9	0.47	29.8	1.77	16.7	0.99	0.67	42
	2 M	6.2	46.8	2.90	5.2	0.32	6.6	0.41	24.3	1.50	17.8	1.10	0.88	38
	3 M													
P.V.P.	2 W	6.0	40.0	2.40	10.3	0.62	8.2	0.49	23.2	1.39	18.3	1.10	0.67	46
	1 M	6.5	38.8	2.52	6.6	0.43	6.9	0.45	24.6	1.60	23.0	1.50	0.63	59
	2 M	6.2	43.5	2.70	7.8	0.48	7.0	0.43	21.5	1.33	10.2	1.25	0.78	47

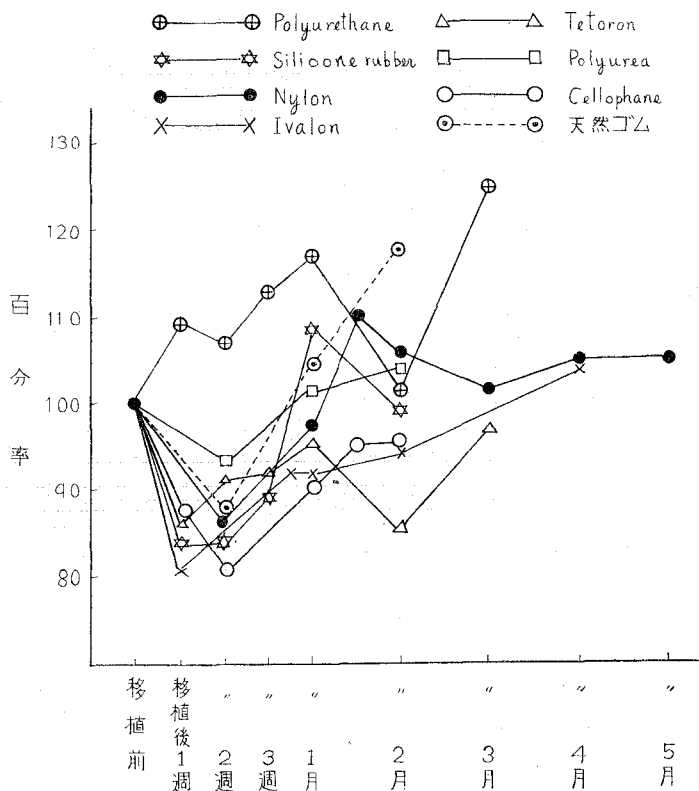


図1 合成高分子材料移植後のT.P.の変動

注 移植前値を100として移植後の変動を百分率にてあらわす。(以下同じ)

状を観察し、24時間後に再び同じ点について確めた。

b) 心電図による検討

マウスを木製の台に固定し、足の注射針を誘導電極として標準肢誘導を行い、四素子直記式オシログラフにより記録観察し、次の諸項目についてしらべた。(記録系の特性は、時定数2秒、増幅度90dB)

- i) 心拍数
- ii) PR時間
- iii) QRS時間
- iv) QRSR'時間
- v) R<sub>II</sub>の振幅およびR'<sub>II</sub>の振幅
- vi) R'<sub>II</sub>/R<sub>II</sub>比
- vii) 観察時間

PVP静注後2分おきに、30~60分間にわたり観察した。鈴木<sup>31)</sup>によれば、血清学的ショックの起るときは、抗原注射後5~7分で心電図に著明な変化を認めるといので、30分後にもなお、心電図に変化の認められない例では、30分で観察を中止した。ただし、この時間内に多少とも変化の認められたものは60分後まで、観察を続けた。

IV, 実験成績 (表1)

1) 血清蛋白像の変動

移植後、1週、2週、3週、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月目に採血を行い、血清総蛋白濃度(以後T.P.と略す)、A/G比、 $\gamma$ -グロブリン(以後 $\gamma$ -G1と略す)、 $\gamma$ -G1/A1<sup>32)</sup>について検討を加えた。

移植前値を対照とし、その経時的変動を百分率であらわして比較した。

a) 各種合成高分子材料についての検討

i) T.P.の変動(図1)

Polyurethane polymerを除く全例において、移植後1~2週で減少するが、3週~1カ月後には、ほぼ術前値に復した。Polyurethane polymerのみは、移植後増加を示した。

ii) A/G比の変動(図2)

全例において移植後1~2週より減少し始め1~2カ月で最低値を示した。以後、増加し始めるが、4~5カ月に至っても移植前値に回復しなかつた。減少度の最も著しいのは、Silicone rubberであり、Polyureaの減少度は軽度であつた。

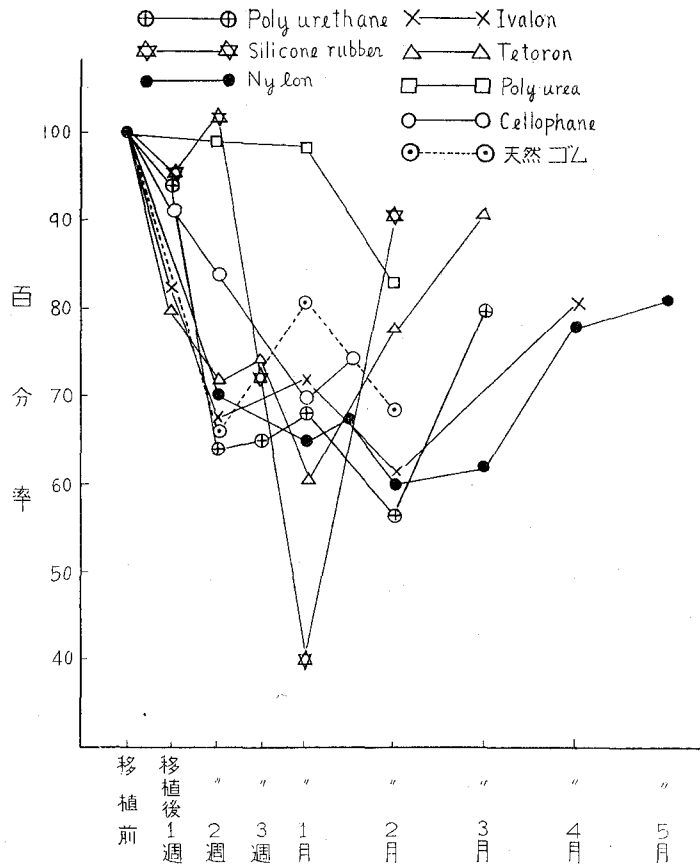


図2 合成高分子材料移植後のA/Gの変動

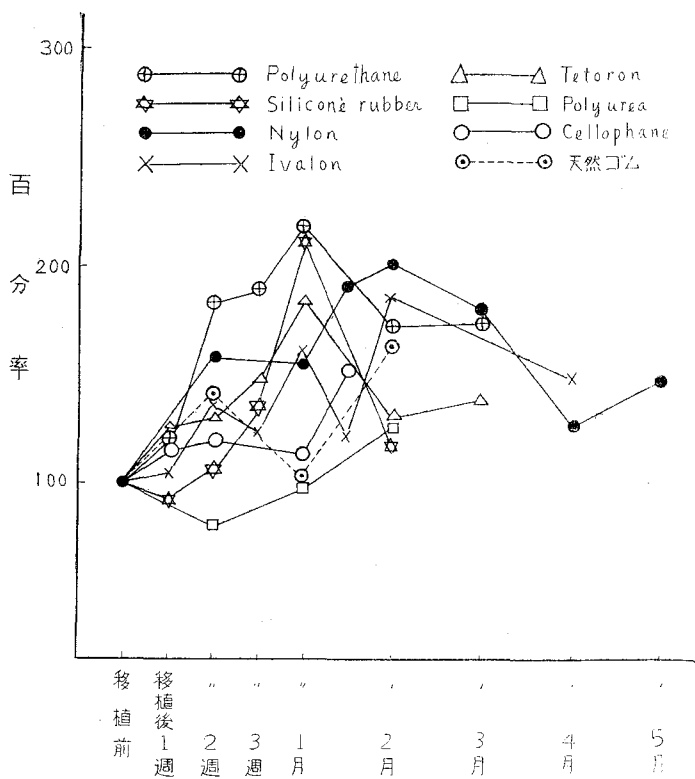


図3 合成高分子材料移植後の  $\gamma$ -GI (%濃度) の変動

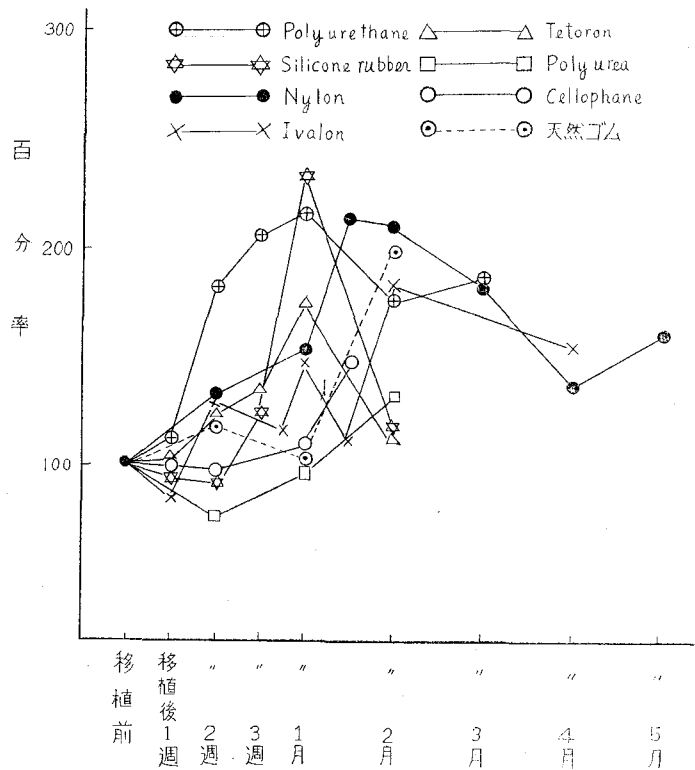


図4 合成高分子材料移植後の  $\gamma$ -GI (g/dl) の変動

iii)  $\gamma$ -GI の変動 (図3, 4)

$\gamma$ -GI の変動曲線は、百分率と g/dl では細部に僅かな差異が認められるが、両者の曲線の間には、平行関係が認められた。

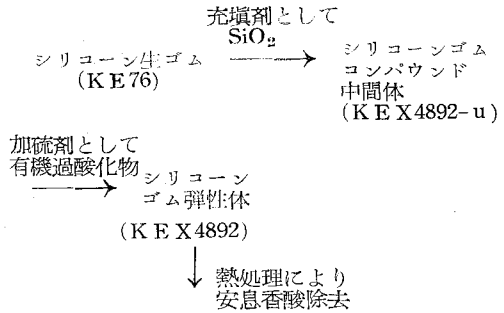
すなわち、全例において、 $\gamma$ -GI は移植後2週頃より増加し、1~2カ月に最高値を示し、その後減少し始めるが、3~5カ月に至つても、なお、移植前値に比し、著しい増加を示した。

増加率の高い順よりあげると、Polyurethane polymer, Silicone rubber, Nylon, Ivalon, Tetoron, Cellophane, 天然ゴム, Polyurea の順であつた。

iv)  $\gamma$ -GI/AI の変動 (図5)

全例において、移植後1週より増加を示し、1~2カ

いわゆる Silicone rubber といわれるゴム弾性体は次のような加工過程を経て作られる。



そこで、生ゴム、ゴムコンパウンド中間体、ゴム弾性体、さらに、安息香酸を除去したゴム弾性体と、加工

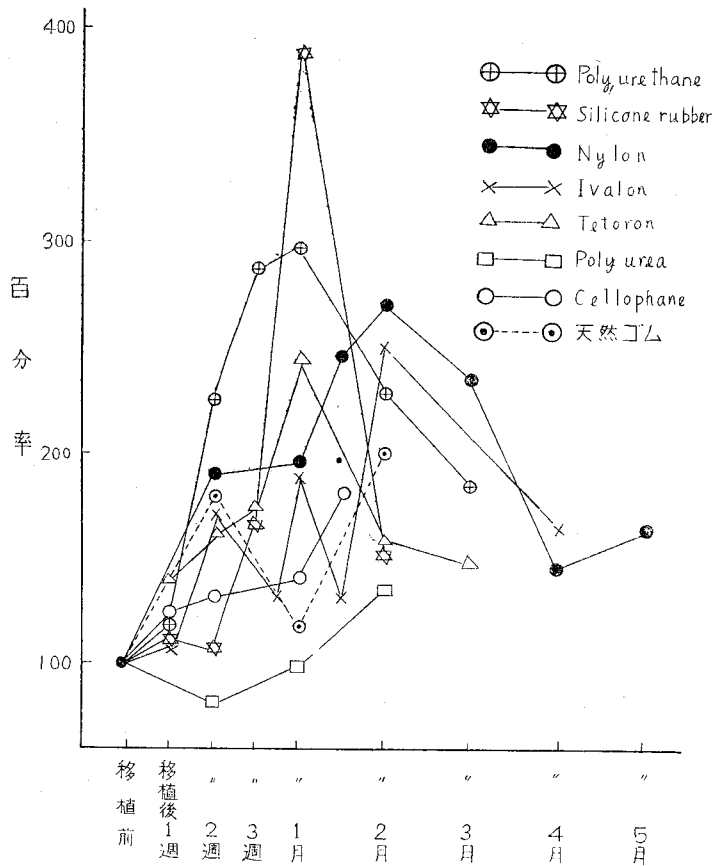


図5 合成高分子材料移植後の  $\gamma$ -GI/AI の変動

月で最高値に達し、その後減少し始めるが、移植後3~5カ月に至つても、術前値に比し、著しい増加を示した。

増加率の高い順にあげると、Silicone rubber, Polyurethane polymer, 次いで Nylon, Ivalon, Tetoron, 天然ゴム, Cellophane, Polyurea の順であつた。

b) Silicone rubber を中心として、充填剤、加硫剤などの添加剤による影響の検討

過程の順に、4製品をとりあげ検討を加えた。

i) T.P. の変動 (図6)

ゴム弾性体は、安息香酸の有無にかかわらず、移植後1~2週にて減少を示したが、生ゴム、及びゴムコンパウンド中間体では減少が認められなかつた。ゴム弾性体の中、安息香酸除去例は、非除去例に比し減少は軽度であつた。

ii) A/G の変動 (図7)

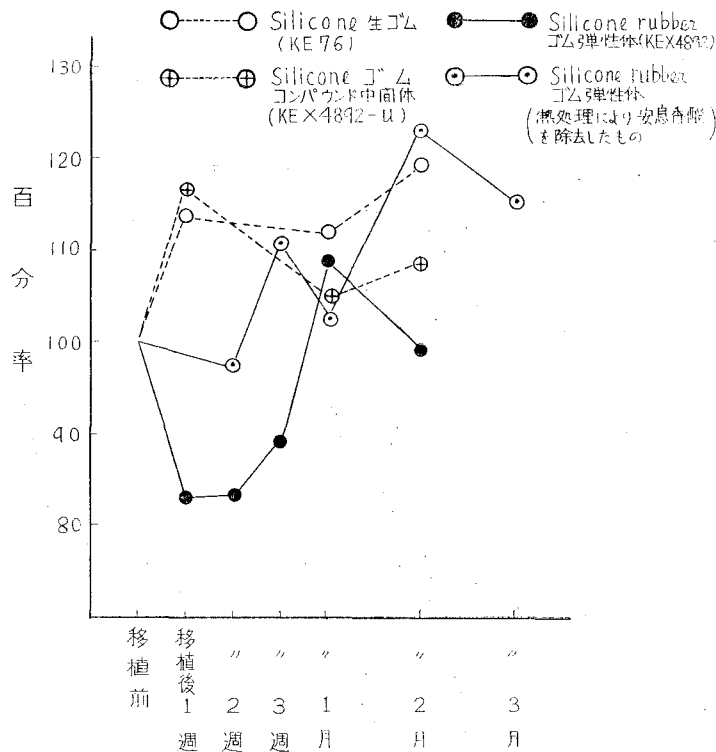


図6 Silicone rubber 移植後の T.P. の変動

全例において移植後、減少を認めたが、ゴム弾性体の安息香酸非除去例は、1カ月後に最低値を示した。

### iii) $\gamma$ -GI の変動 (図8, 9)

全例とも、移植後1週頃より増加を示したが、1カ月後の生ゴム、およびゴムコンパウンド中間体の増加率は、ゴム弾性体のそれに比し軽度であつた。安息香酸除去例は、非除去例に比し、1カ月後では増加率は軽度であつたが、2カ月後ではむしろ増加を示した。

### iv) $\gamma$ -GI/AI の変動 (図10)

$\gamma$ -GI の変動とはほぼ同様の傾向を示したが、その増加率は拡大されて、各材料間の差異が強調されている。

### c) 小括

i) T.P. 及び A/G については、各合成高分子材料とも、ほぼ一定の傾向を示し、かつ、各材料の間には著しい差異が認められなかつた。

ii)  $\gamma$ -GI 及び  $\gamma$ -GI/AI は移植後、全例において、1~2週頃より増加し、1~2カ月で最高値に達する。増加率の高い順にあげると、Polyurethane polymer, Silicone rubber 次いで Nylon, Ivalon, Tetoron, Cellulose 天然ゴム Polyurea の順である。

iii) Silicone rubber の中、生ゴム、およびゴムコンパウンド中間体は、ゴム弾性体に比して  $\gamma$ -GI および  $\gamma$ -GI/AI の増加率は軽度であるが、ゴム弾性体の安息香酸除去例は、非除去例に比し、著しい差異は認められ

なかつた。

### 2) 病理組織学的検討

各種合成高分子材料の組織反応を比較検討するにあつて、次のごとき要因の影響を分析的に考慮、検討した。

すなわち、i) 化学的性質 ii) 物理的形態 (線維、スポンジ、ゴム状弾性体など) iii) 中間生成物、および充填剤、加硫剤などの添加薬剤の影響。

さらに、それら実験動物の肝、腎、脾、肺などを採取し、全身的な臓器組織の変化をも併わせ検討した。

移植は無菌的に行い。全標本とも組織学的に細菌感染を思わせる所見はなかつた。(表2)

### a) 合成線維材料の比較検討

#### i) Nylon (写真1)

挿入後1週頃には、Nylon 片の周囲に浮腫、および多核白血球、リンパ球などの細胞浸潤を伴なつた急性炎症反応像がみられる。3週後には、急性炎症像は消褪し、Nylon 片は線維組織より成る Kapsel でおおわれ、形質細胞、組織球、リンパ球の浸潤を伴う慢性炎症反応像がみられる。網目内部には線維増生が進行し、線維置換が認められるようになる。6週後頃より網目内部に、巨細胞の出現や血管新生が認められる。3カ月後に至ると、網目内部に、巨細胞、リンパ球の浸潤がなお残存し、線維増生、線維置換も強度に認められる。



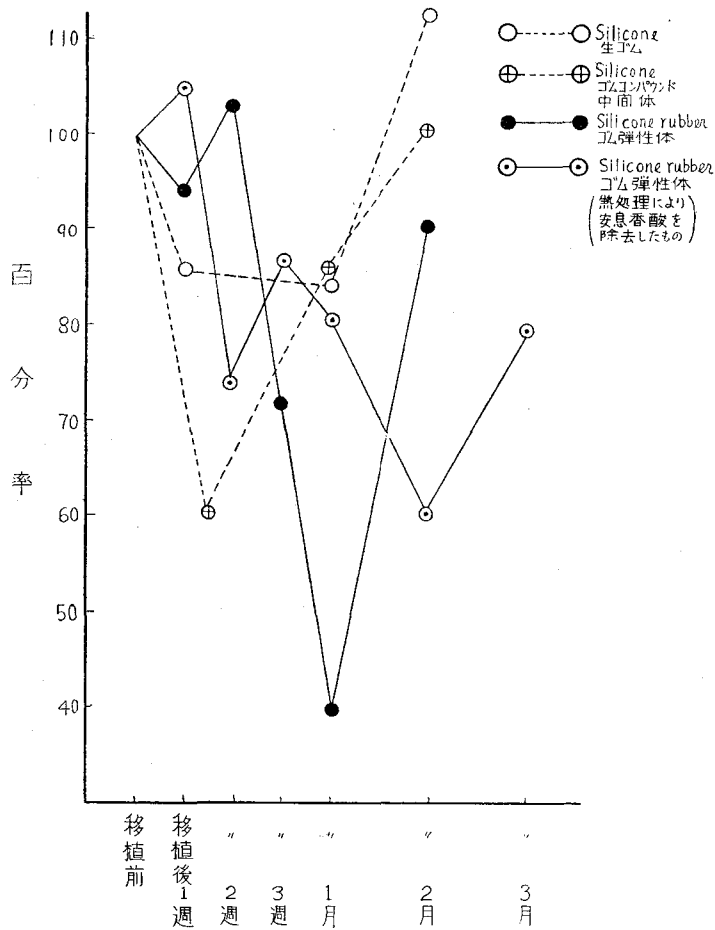


図7 Silicone rubber 移植後の A/G の変動

### ii) Tetoron (写真2)

挿入後1週には、Tetoron 片の周囲に浮腫および、多核白血球、リンパ球などの細胞浸潤を認めるが、Nylon に比して軽度である。2週後頃から、Tetoron 片は線維組織の Kapsel にておおわれるが、その程度は Nylon と同程度である。

さらに3週後頃から、Tetoron の網目内部および周囲に、巨細胞の出現を認める。1カ月後頃には、線維組織の Kapsel は、むしろ菲薄となる。

全体の組織反応像は Nylon に比して弱く、ことに、Nylon に比し、網目内部には反応が弱い。

### iii) Polyurea (写真3)

挿入跡に、軽度の細胞浸潤が認められるが、2週後には、Polyurea 塊の周囲には組織反応は殆んどなく、線維と線維の間に、軽度の形質細胞、組織球、リンパ球の細胞浸潤を認めるのみである。線維素形成も極めて軽度である。1カ月、2カ月後に至つても、同様な組織反応のままであり、血管新生も認められない。3カ月後では、内部には同様な組織反応状態であるが、周囲には全

く反応が認められない。

小括：合成高分子材料による組織反応の差は、その材料が破壊されて生ずる Toxin や、加工過程に用いられる薬剤の折出によるものと思われる。Harrison<sup>33)</sup> によれば、非水溶性の合成線維も、体液の影響をうけ、長時間体温にさらされると hydrolysis を起すという。従つて化学的に安定な材料は、反応が少ないわけであり、Nylon より化学的に安定な Tetoron が組織反応が少ない事実は、この点とよく一致する。

Creech<sup>34)</sup> によれば、吸水性の合成線維は、組織液中の蛋白質を吸着する能力が強いが、それらの吸着した蛋白質が異物反応の原因になるという。Tetoron の膨潤度は0であり、Nylon のそれは3%である。Nylon に比し、Tetoron の網目内部の反応の少ないのは、この撥水性のためであると思われる。

Polyurea は、その Monomer が Urea であり、生体に常在する物質であるので、その異物反応が少ないことは当然考えられることである。

Polyurea を挿入したときの軽度の組織反応は、挿入

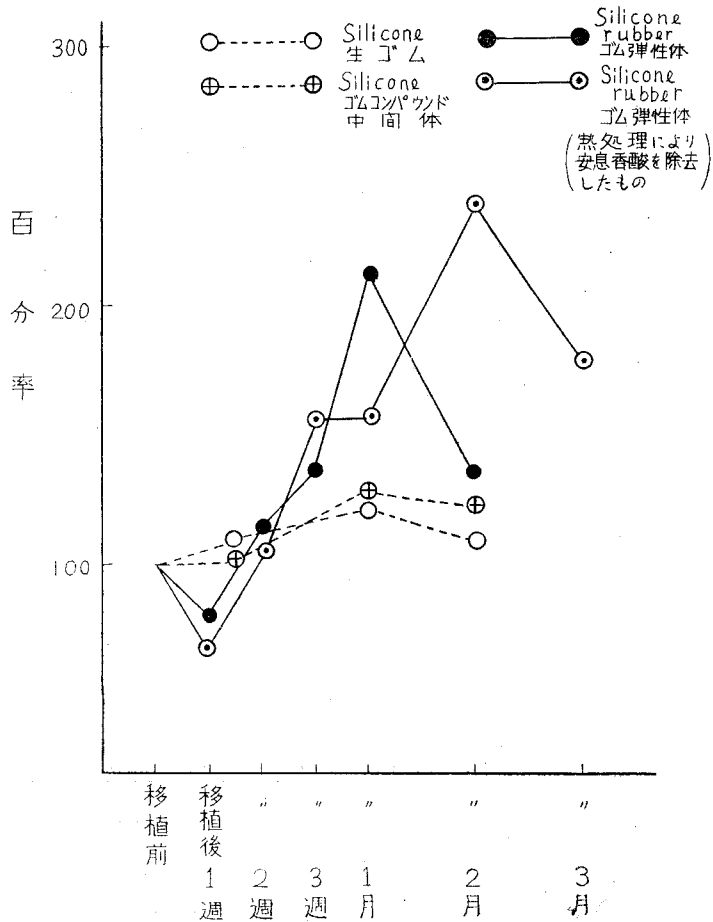


図8 Silicone rubber 移植後の  $\gamma$ -Gl (%濃度) の変動

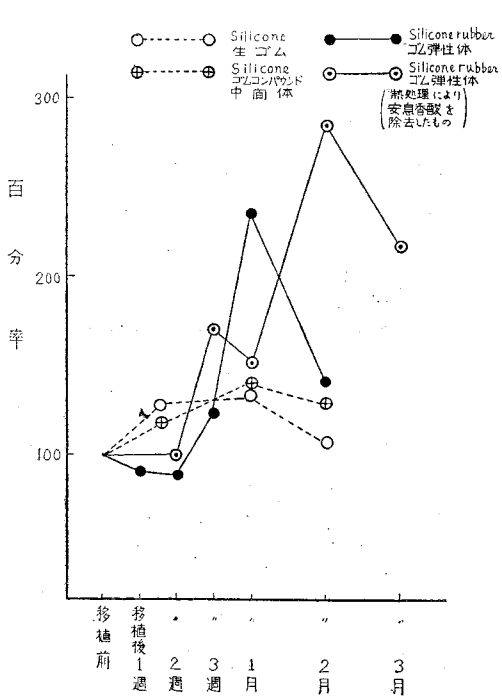


図9 Silicone rubber 移植後の  $\gamma$ -Gl (g/dl) の変動

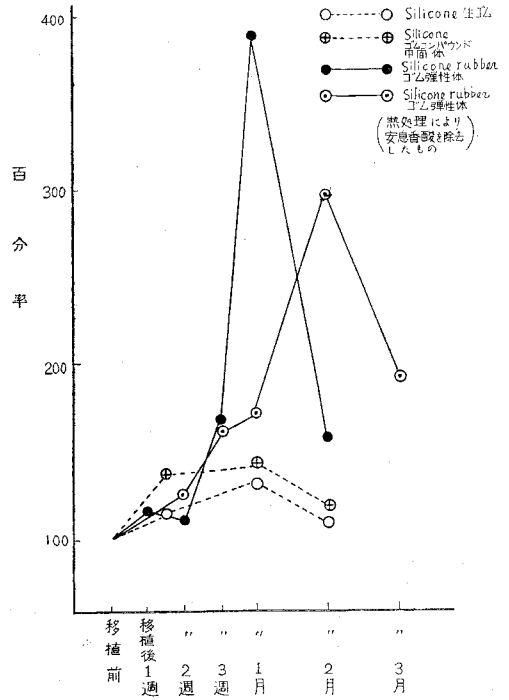


図10 Silicone rubber 移植後の  $\gamma$ -Gl/Al の変動

表2 合成高分子材料移植後の病理組織像

移植材料	移植後経過	内 部						周 囲										
		細胞浸潤				線維増生	線維置換	血管新生	細胞浸潤				線維増生	血管新生	線維素析出	膿瘍形成		
		巨細胞	白血球	形質細胞	リンパ細胞	組大形細胞 織単細胞 核球				巨細胞	白血球	形質細胞	リンパ細胞	組大形細胞 織単細胞 核球				
Nylon	3 W <sup>1</sup>	-	-	+	±	±	++	++	±	-	-	±	+	-	+	±	-	-
	1.5 M <sup>6</sup>	+	-	±	±	+	++	++	±	-	-	+	+	±	+	±	-	-
	2 M <sup>5</sup>	++	-	+	±	-	++	++	+	-	-	++	++	-	+	±	-	-
	3 M <sup>3</sup>	++	-	+	++	-	++	++	+	-	-	+	+	-	++	±	-	-
Tetoron	1 W <sup>2</sup>	±	±	±	+	±	±	±	-	-	-	+	+	-	+	±	±	-
	2 W <sup>2</sup>	±	-	+	±	±	±	±	-	±	-	±~+	+	+	+	-	±	-
	3 W <sup>2</sup>	+	-	+	±	±	+	+	-	+	-	+	+	+	+	±	±	-
	1 M <sup>3</sup>	+	-	+	±	+	+	+	±	+	-	±~+	±	±	+	±	-	-
	2 M <sup>1</sup>	±	-	±	±	±	+	+	±	+	-	±	±	±	+	±	-	-
Ivalon	1 W <sup>2</sup>	±	+	±~++	+	+	±	-	-	-	-	±	+	-	±	-	±	-
	2 W <sup>5</sup>	+	-	+	+	+	++	+	-	-	-	+	+	-	±~++	±	++	-
	1 M <sup>4</sup>	±~++	-	+	±	±	++	++	+	-	-	+	+	-	±~++	±	+	-
	1.5 M <sup>3</sup>	+	-	+	±	±	++	++	+	-	-	-	+	-	++	+	-	-
	2 M <sup>3</sup>	±~++	-	±	±	±	++	++~++	+	-	-	-	±	-	++	±	-	-
Silicone rubber (シリコンゴム) (弾性体)	1 W <sup>4</sup>									±	±	+	±~++	+	+	-	±~++	-
	2 W <sup>4</sup>									+	-	±~++	±~++	+	++	+	+	-
	3 W <sup>4</sup>									±~++	-	+	+	+	+	+	-	-
	1 M <sup>5</sup>									±~++	-	+	+	+	+	+	-	-
	2 M <sup>3</sup>									+	-	+	+	+	+	+	-	-
3 M <sup>1</sup>									±	-	±	±	±	+	±	-	-	
Silicone 生ゴム	10 T <sup>3</sup>									-	-	±	±	±	-	-	±	-
	1 M <sup>5</sup>									-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2 M <sup>3</sup>									-	-	-	-	-	±	-	-	-
Silicone ゴムコンパウンド 中間体	10 T <sup>3</sup>									-	-	±	±	-	-	-	±	-
	1 M <sup>5</sup>									-	-	-	±	±	-	-	±	-
	2 M <sup>4</sup>									-	-	-	±~+	±	±	-	±	-
Polyurethane	1 W <sup>4</sup>									-	±	±~++	+	+	+	-	±~++	-
	2 W <sup>5</sup>									±~++	±	±~++	±~++	±~++	++	++	++	-

(Foam)	3 W <sup>2</sup>										卅	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	1 M <sup>2</sup>										卅	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	2 M <sup>1</sup>										+	-	±	+	+	卅	卅	±	-
Polyurethane	3 W <sup>2</sup>										卅	±	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	1 M <sup>5</sup>										卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
(Rubber)	2 M <sup>1</sup>										卅	-	卅	+	+	卅	+	±	-
	3 M <sup>1</sup>										+	-	+	+	+	卅	+	-	-
Polyurea	2 W <sup>3</sup>	±	-	+	±	±	-	-	±	±	-	±	±	±	-	-	±	-	
	1 M <sup>4</sup>	±	-	±	+	±	-	±	-	±	-	±	±	±	-	-	±	-	
	2 M <sup>4</sup>	±	-	±	±	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	±	-	
天然ゴム (Per-oxide にて加硫)	2 W <sup>3</sup>										-	-	±	+	卅	±	-	+	-
	1 M <sup>5</sup>										±	±	±	±	+	+	-	±	-



写真1 Nylon 移植後1カ月の局所組織  
(HE染色)

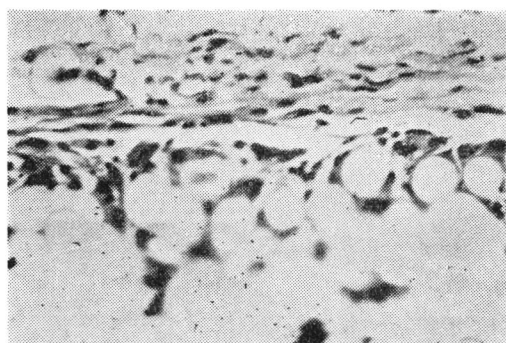


写真3 Polyurea 移植後1カ月の局所組織  
(HE染色)

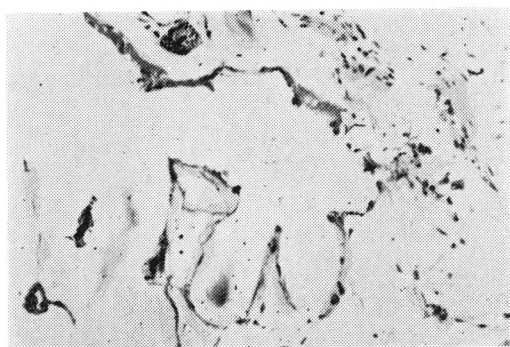


写真2 Tetoron 移植後3週の局所組織  
(HE染色)



写真4 Ivalon 移植後1カ月の局所組織  
(HE染色)

操作自体によるものと思われる。なんとなれば、この程度の組織反応は筋組織の Autotransplantation<sup>35)</sup>の際にもみられるので、polyurea そのものの反応は非常に少ないとみてよい。

#### b) Sponge 様材料の比較検討

##### i) Ivalon (写真4, 5)

挿入後1週で、周囲に浮腫が認められるが、その程度は Tetoron と同程度である。多核白血球, リンパ球,

形質細胞などの浸潤を伴う急性炎症像が認められるが、それは、周囲よりもむしろ Sponge の内部に強く認められる。2週後頃から、Ivalon 周囲に、Fibrin, 細胞浸潤を伴った Kapsel 形成が認められるが、その Kapsel は、Nylon, Tetoron などに比して、うすくかつ疎である。1カ月後頃から、周囲の細胞浸潤は消退し、線維増生が認められる。

Sponge 内部には、巨細胞, 形質細胞, 組織球などの

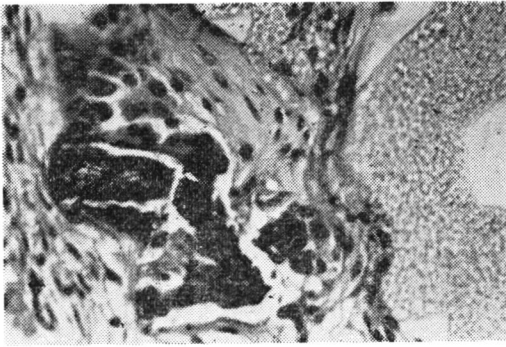


写真5 Ivalon 移植後1カ月の局所組織  
(HE染色)

細胞浸潤を伴う慢性炎症像が認められる。この頃から、内部の血管新生、線維置換も著しく進行し、ところどころに Collagen 様物質の形成が認められるようになる。1.5 カ月後頃には、Sponge 内部に Pseudokalk が出現し、線維置換が強くなる。2 カ月後頃には、Pseudo-kalk を巨細胞が蚕食している像もみられ、巨細胞の浸潤が著しい。

ii) Polyurethane foam (写真6)

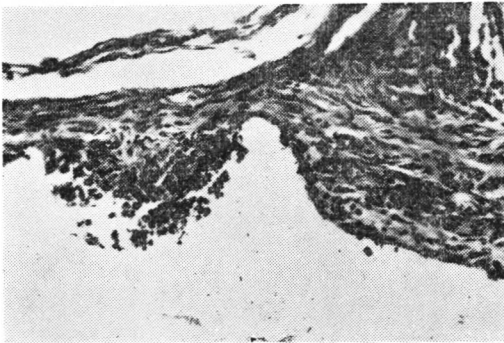


写真6 Polyurethane foam 移植後2週の局所組織  
(HE染色)

挿入後1週頃にはすでに、周囲に多核白血球、形質細胞、リンパ球などの細胞浸潤を伴う急性炎症反応がかなり強く、線維素析出も著明である。2週後頃から周囲の反応はさらに強くなり、巨細胞、形質細胞、白血球、リンパ球、組織球などの細胞浸潤が強くなり、一見、膿瘍壁を思わせる程となる。血管新生、線維増生も強度に認められる。3週後頃から、多核白血球の細胞浸潤は減少するが、他の細胞浸潤及び線維増生は消滅せず、1カ月後まで同程度の組織反応を示す。2～3カ月後に至り、細胞浸潤は減少するが、なおかなりの組織反応が残存する。

小括：Sponge は線維組織の Kapsel におおわれ、Sponge の網目の中に、血清成分、Sponge の破壊産物などが蓄積され、その部分に異物反応が強くなり、巨細胞が集まるものと思われる<sup>36)</sup>。

Polyurethane foam はその foam が連続性でないで、その反応が内部にまで侵入しないが、材料そのものの異物反応が強いために、周囲に極めて強度の細胞浸潤を有する組織反応を呈するものと思われる。

c) ゴム様弾性を有する材料の比較検討

i) Silicone rubber (弾性体) (写真7, 8)

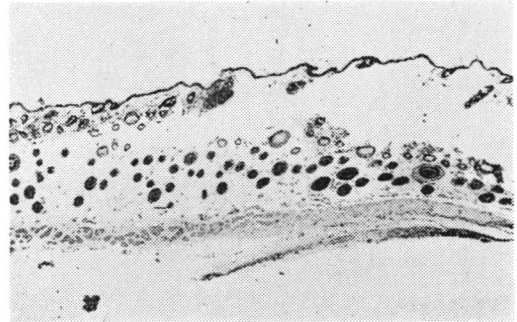


写真7 Silicone ゴム弾性体移植後2カ月の局所組織  
(HE染色)



写真8 Silicone ゴム性弾体移植後2カ月の局所組織  
(HE染色)

挿入後1週には、細胞浸潤を伴う急性炎症反応期がみられ、周囲の線維素析出が強くなり、かつ浮腫も認められる。2週後頃から滲出が減少し、Silicone rubber の周囲は、組織球、形質細胞、リンパ球を中心とした細胞浸潤のうすい層に巻かれ、2層形成を呈する。また、ところどころに巨細胞の出現をみる。3週後頃より、巨細胞の浸潤が著しくなるが、線維増生は比較的少ない。1カ月

後頃には、挿入片からやや離れた部位の小血管の周囲に、リンパ球、形質細胞、組織球などの細胞浸潤が認められる。なお、挿入片の凹みには、組織球、リンパ球からなる細胞浸潤がみられ、他の部に比して、その部位は組織反応が強い。2ヵ月後になると、2層形成はなお残るが、その細胞成分は主として組織球で、炎症像は消褪し、反応性被膜は全体にうすくなる。

#### ii) Polyurethane rubber (写真9)

挿入後3週ですでに、多核白血球、リンパ球、形質細胞、組織球、巨細胞など多種の細胞を含む強度の細胞浸潤が認められる。これは挿入片の周囲ばかりでなく、周辺部の小血管の周囲にも著明である。1ヵ月後に至つて

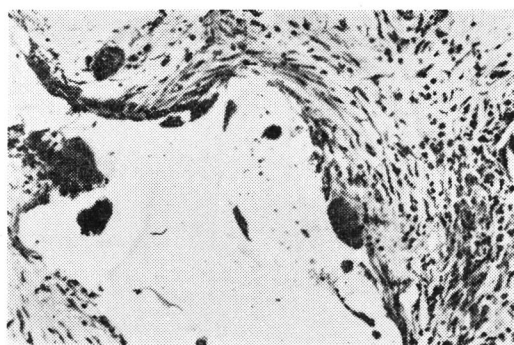


写真9 Polyurethane rubber 移植後1ヵ月の局所組織 (HE染色)

も、この反応は極めて強度で、その著しい細胞浸潤は膿瘍壁を思わせる程である。ところどころに形質細胞の集団が散見される。2~3ヵ月後は、多核白血球の細胞浸潤は減少するが、他の細胞の浸潤は、なおかなり強く認められ、血管新生、線維増生も強い。

#### iii) 天然ゴム

挿入2週後には、周囲は、組織球、リンパ球、形質細胞の細胞浸潤および線維素析出を伴ったかなり強い組織反応を呈する。その反応層は、挿入片の存在する内腔に向つて、一部肥厚し突出している。1ヵ月後頃には、他の部分では組織反応が殆んどないが、不規則な突出部には、比較的強い細胞浸潤が認められる。血管新生は認められず、線維増生も軽度である。

小括：組織反応の程度は、天然ゴム、Silicone rubber、Polyurethane rubber の順に強くなる。

従来、硫黄で加硫した天然ゴムは、組織反応が強いとされていたが、今回の実験では、不純蛋白質を除去した純粋の生ゴムを per oxide で加硫したものを使用したために、反応が少ないのであろうと思われる<sup>37)</sup>。

Polyurethane rubber の著しい組織反応は、Polyurethane foam のそれと酷似し、従つて材料そのものの化学的性質による反応と思われる。挿入片の周囲のみならず、周辺部小血管の周りにも細胞浸潤が強いのは、そ

の成分が体液に溶解したための反応と解される。

Silicone rubber の2層形成、天然ゴムの突起肥厚は周囲の細胞浸潤が、その compact なゴム状物質のために、十分に内部へ侵入発展することができず、熟成しないまま、組織反応の進行が中断された感を呈して興味が深い。

d) Silicone rubber を中心として、充填剤、加硫剤などの添加薬剤による影響の検討

#### i) Silicone 生ゴム (写真10, 11)

挿入後10日で、周囲に、ごく軽度の形質細胞、リンパ球の細胞浸潤、及び軽度の線維素析出を認めるが、全

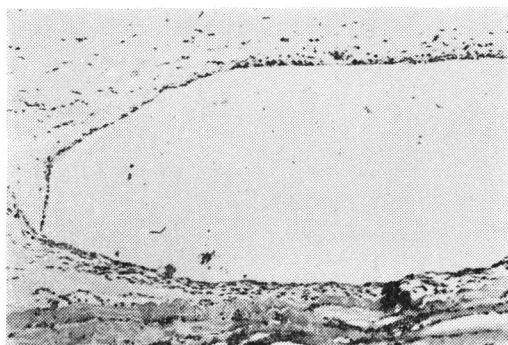


写真10 Silicone 生ゴム移植後10日の局所組織 (HE染色)

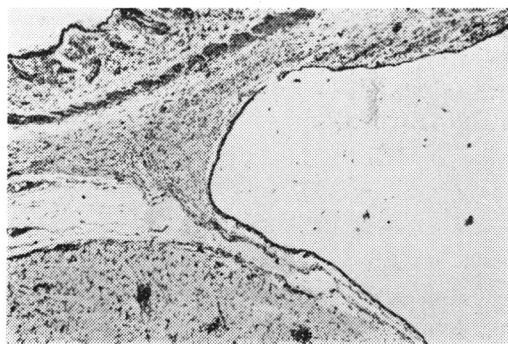


写真11 Silicone 生ゴム移植後1ヵ月の局所組織 (HE染色)

く軽度の変化で、生ゴム自体による組織反応は殆んどないといつてよい。1ヵ月後には、軽度の線維増生以外に組織反応は認められない。2ヵ月後に至ると全く組織反応は認められない。

#### ii) Silicone ゴムコンパウンド中間体

10日後の組織像は Silicone 生ゴムに似るが、Silicone 生ゴムよりやや反応が強く、形質細胞、リンパ球などの細胞浸潤もやや多い。1ヵ月頃では、ところどころに、細胞浸潤、線維素析出を伴った2層形成がある。挿入片の存在した内腔に向つて、軽度に細胞浸潤を伴った Fibrin の肥厚突出像がみられる部位もある。2ヵ月後で軽度の血管新生が認められる。

### iii) Silicone rubber 弾性体 上述

小括: Silicone 生ゴム → Silicone ゴムコンパウンド中間体 → Silicone rubber 弾性体と加工過程が進み、充填剤、加硫剤などの薬剤の添加が行われるにつれて、組織反応が強くなっていくことは、これらの薬剤による影響も無視できないことを示している。

#### e) 他の臓器の病理組織学的変化

一般に、高分子材料移植後、2~3週頃より、肝に肝細胞索離開、Kupffer 氏星細胞増生、腎に細尿管上皮腫脹、脾に巨細胞の多い細胞浸潤、肺に肺胞壁腫脹、毛細管の脆弱化などの病的変化が認められた。

これら臓器の変化の強さは概して、局所の組織反応の程度にほぼ平行している場合が多かったが、対照群にも軽度ながら、かかる変化の認められた場合もあり、従つて、はつきりした結論は軽々しく下しえないように思われる。

なお、全例において、上記期間(3~5ヵ月)内に、悪性腫瘍の発生は認められなかった。

#### f) 各種合成分子材料の組織反応の強さの序列

上記のごとく、各材料の形態を無視して、材料そのものの組織反応の強さの比較を行うことは必ずしも妥当ではないが、総合判定により、次のごとき序列が考えられる。

Polyurethane polymer が最も組織反応が強く、次いで Silicone rubber (弾性体)、Nylon, Ivalon, Tetoron 天然ゴムの順であり、Polyurea, Silicone 生ゴム, Silicone ゴムコンパウンド中間体には、ほとんど組織反応が認められなかった。

### 3) 合成高分子材料の抗原性の検討(心電図によるアナフィラキシーの検討)

合成高分子材料移植後3~4週を経過すると、図3~図10に示すように血清中の  $\gamma$ -G1 が増加する。生体に対して異類の高分子物質を腸管外性に入れた後20日前後で、血清中の  $\gamma$ -G1 が増加していることから、移植した材料の中に抗原性をもつものが含まれており、それが生体を刺激して抗体を産生させたのではないかと想像される。このことを確かめるために次の2つの方法が考えられる。

- 1) 試験管内で、移植材料と  $\gamma$ -G1 の増加した血清とを反応させる。
- 2) 移植した生体に一定期間後、同じ材料を再注射して生体内における血清学的反応を観察する。

しかるに、上記の合成高分子材料はその特性として水および通常の溶媒に溶解しにくいので、第1の in vitro での抗原抗体反応、たとえば沈降反応、凝集反応、補体結合反応などをおこさせることは難しい。

また最近では、沈降反応や凝集反応などの眼でみえる反応をおこさない抗体(non precipitating antibody また

は incomplete antibody) の存在が知られるようになり<sup>54)</sup>、これがアナフィラキシーやアレルギー性疾患の際に重要な役割を果していることが明らかにされている<sup>55)</sup>。

一方実用的な見地から考えると、これらの合成高分子材料を臨床的に応用した場合に最も考慮しなければならないのは、流血中に抗体が存在すること自体ではなく、同じ材料が再び生体に進入した場合、生体内で抗原抗体反応をおこし、その結果重篤なショック状態に陥ることである。事実マウスにおいては、アナフィラキシーショックに対して100%の感受性を獲得した状態でも、その血清中には沈降反応で証明される抗体は存在しない<sup>56)</sup>。

これらの諸点から、第2の生体内反応の中最も劇烈な症状を呈するアナフィラキシーを選び、単に肉眼的な観察のみならず、心電図をとることによつて、ごく僅かな抗体反応による微細な変化をものがさずに観察するようにつとめた。

また抗原としては、水に溶けないものでは血管内に注入したときに、血栓、栓塞などをおこす可能性があり、抗原抗体反応がたとえ起つてもこれらの非特異的な症状によつておおいにかくされ、その判別が困難となることが当然予想される。

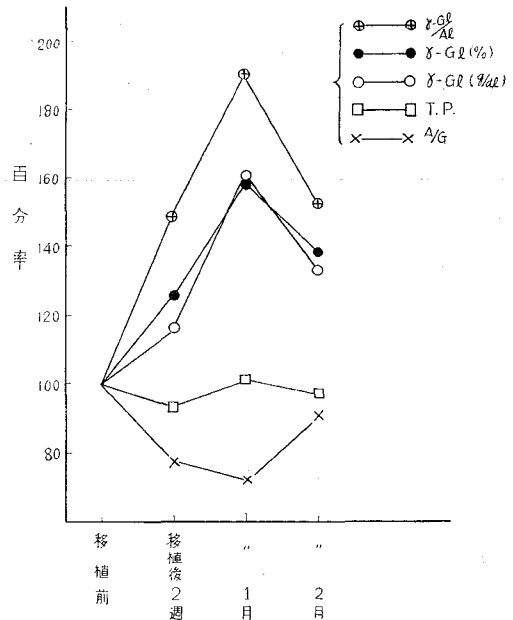


図 11 PVP 移植後の血清蛋白像の変動

そこで、水溶性の合成高分子である PVP のペーストをマウスの皮下に埋入し、血清蛋白像の変動を調べたところ図1のごとく術後1ヵ月には、 $\gamma$ -G1 の著しい増加を認めたとので、PVP を用いてこの実験を行った。

- a) 血清学的ショックをおこさせる諸条件の検討
  - i) 動物の感受性

ハツカネズミは一般に血清学的ショックを起し難い動物であるが、CFW系マウスは、血清学的ショックに対して最も感受性が高く、卵白アルブミンに対してほとんど100%に近い感受性を示すのでこの系統を用いた<sup>45)</sup>。

ii) 抗原の種類

合成高分子の中、溶液になりうるPVPを選んだ。

iii) 感作の方法及び抗原の量

i) PVP粉末0.5gを用いて無菌的にペースト様のものを作成し、側腹部皮下に埋入する。

ロ) PVP6%水溶液0.3ccを2日おきに10回反復皮下注射をする。

iv) 惹起に用いた抗原の量

PVP10mgを使用<sup>31)</sup>(2%PVP溶液を0.5cc)

v) 感作から惹起までの時間的間隔  
4週後に惹起を試みた<sup>31)</sup>。

すなわち、PVP移植後4週のCFW系マウスに、PVP2%溶液0.5ccを尾静脈より静注し、症状の観察とともに、鈴木<sup>31)</sup>の原法に従い、心電図を用いて血清学的ショックの有無を検討した。

b) 対照(表3, 図12, 13)

無処置のCFW系マウス7匹に、2%PVP0.5ccを尾静脈より静注し、対照とした。

PVP注入後1~5分の間に、ときに一過性に軽度の頻脈、QRSR'の延長、R<sub>II</sub>の振幅の増大を認めるのみで著しい変化は生じなかつた。

表3 マウスの対照例の心電図の変動

時間	心拍数 1分	PR時間 msec	QRS時間 msec	QからのR'の終りまでの時間	R <sub>II</sub> 振幅 mV	R' <sub>II</sub> 振幅 mV	R'/R
注入前	631.5	34.2	8.6	30.4	40.0	30.0	0.75
注入後30分	654.5	30.8	9.46	31.2	49.5	27.9	0.56
1'	654.5	30.6	9.13	33.4	51.0	26.3	0.52
2'	642.8	30.6	9.46	29.1	44.8	27.8	0.62
3'	637.1	29.5	9.3	32.0	51.6	29.0	0.56
5'	648.6	31.6	9.46	30.6	42.6	28.4	0.67
7'	637.1	30.2	9.46	32.3	40.5	31.6	0.78
9'	672.9	30.6	9.84	32.7	37.4	29.0	0.78
11'	660.5	30.1	10.2	32.7	32.1	27.4	0.86
13'	672.9	31.2	10.5	32.3	33.7	26.9	0.8
15'	660.5	31.2	10.9	36.2	31.6	30.5	0.97
17'	642.8	30.2	9.65	19.5	41.6	32.6	0.79
19'	660.5	29.8	9.84	35.8	32.1	27.9	0.87
21'	660.5	30.6	9.46	34.8	36.3	30.5	0.84
23'	642.8	29.5	10.5	34.6	38.4	30.0	0.78
25'	655.0	30.6	10.5	3.44	35.8	28.4	0.79
27'	654.5	30.9	10.5	34.8	36.3	30.0	0.83
29'	654.5	31.2	10.5	34.8	34.2	30.0	0.88
31'	654.5	31.2	9.13	33.7	36.3	30.5	0.84

c) PVP移植群

i) PVPペースト移植群, (表4, 図14, 15)

PVPペースト移植後4週の群6例に2%PVP溶液0.5ccを尾静脈から静注した。

PVP静注後、不安、立毛、浮腫、運動失調、呼吸困難、脱力などの症状は認められず、心電図の上に、一過性かつ軽度の変化(頻脈、QRSR'の延長、R<sub>II</sub>振幅の増大)の認められた例もあつたが、全例において、心筋障害および、血管床のショック時の変化を思わせるような重篤な心電図的所見は認められなかつた。

ii) PVP分割皮下注入群, (表5, 図16, 17)

i) の方法によつて変化が認められなかつたのは前処置(感作方法)が不十分なためではないかと考え、Cameron<sup>46)</sup>の方法に従い、PVPの反復皮下注射によつて感作したものについて検討した。

すなわち、6%PVP溶液0.3ccを2日おきに10回皮下に反復注入した群4例に4週後、2%PVP溶液0.5ccを尾静脈から静注した。

PVP静注後、不安、立毛、浮腫、運動失調、呼吸困難、脱力などの症状は認められず、心電図の上に一過性かつ軽度の変化(QRSR'の延長、R<sub>II</sub>振幅の増大、PR時間の短縮)が認められたが、心筋障害および血管床ショックを思わせる重篤な心電図的所見は認められなかつた。

d) 小括

被験動物に血清学的に十分と思われる前処置を行つたにもかかわらず、抗原再注射後の被験動物の心電図には、対照例と同様な一過性かつ軽度の変化(PVP注入によるhypervolemicの変化あるいはchemoreflexの反応と思われる)は認められたが、心筋障害および血管床ショックを思わせる重篤な変化は認められなかつた。

V) 総括および考按

合成高分子材料の生体組織に対する反応は、Orlon, Nylon, Dacron, Teflonなどの合成線維による代用血管について、Harrison,<sup>33</sup> Creech<sup>34)</sup>らにより広汎に研究されているが、主として移植局所の組織反応にのみ限られている。

Usher,<sup>47)</sup>は、Nylon, Orlon, Dacron, Teflon, Marlex,などを腹腔内にいれて、腸管との癒着状態について検討しており、Meigler<sup>48)</sup>らは、血液導管としてPolyvinyl chlorideを使用すると心臓収縮力の低下を起す危険があると警告を発しているが、これら材料が、肝、腎、脾その他全身の生体臓器に与える影響についての検索はきわめて少ない。

生体反応を検討する方法に、病理組織学的方法と、体液中における変化を測定する生化学的方法の二方法が考えられる。

前者には、さらに細胞形態学的方法と、組織化学的方



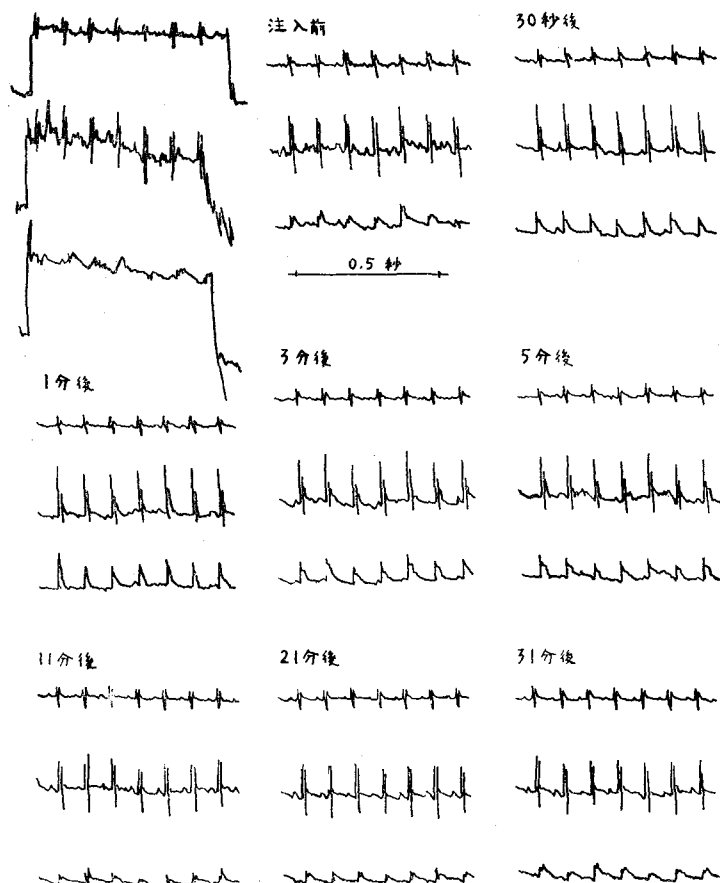


図12 マウスの対照例の心電図

法<sup>49)</sup> (Alcian-blue および Periodic Acid Schiff の試薬により、酸性および中性の Mucopoly-saccharides の変動をみて、それにより間接的に肉芽組織の増殖状態をみる方法) とがある。

後者については、生体反応の指標として適当な物質はまだ確認されていないが、渥美は、一種の異物反応である生体反応と、細網内皮組織の機能の間には相関関係があり、細網内皮組織の活動時には、血清蛋白分画の  $\gamma$ -GI が増加することから<sup>44) 50) 51)</sup>、血清  $\gamma$ -GI の変動を生体反応の一指標として検討を試みている。さらに、一般に生体にストレスが加わるとき、Albuminが減少することから  $\gamma$ -GI/AI なる新しい概念を導入して、生体反応の一指標となり得ることを主張している。

著者は、各種の合成高分子材料をマウスの皮下に移植埋入し、血清蛋白分画像を測定し、 $\gamma$ -GI および  $\gamma$ -GI/AI の変動により、それらを指標として、各種合成高分子材料の生体反応の強さの序列をつけることを試み、かつ局所の病理組織学的所見と比較検討して、その相関関係を追求した。

すなわち、合成高分子材料移植後、全例において、

$\gamma$ -GI および  $\gamma$ -GI/AI は増加するが、増加率の高いものより順にあげると、Polyurethane polymer, Silicone rubber, 次いで Nylon, Ivalon, Tetoron, Cellophane, 天然ゴム, Polyurea の順であつた。

実験はできうる限り無菌的に行われ、かつ病理組織学的検討において、全標本に組織学的に膿瘍形成などの所見はないので、これらの組織変化が細菌感染によつて影響されたとは考えられない。

従つて、 $\gamma$ -GI の増加は細菌感染<sup>52) 53)</sup> によるものではなく、生体反応そのものの結果と判定してよいと思われる。

各種合成高分子材料の組織反応を比較検討するときには、それらの化学的性質そのものの差異の他に、線維、スポンジ、ゴム状弾性体などの物理的形態の差異による影響を無視できないと考え、諸種の形態について検討を加えた結果、Polyurethane polymer が最も組織反応が強く、ついで Silicone rubber, Nylon, Ivalon, Tetoron, 天然ゴムの順であり、Polyurea, Silicone 生ゴム, Silicone ゴムコンパウンド中間体にはほとんど組織反応が認められなかつた。

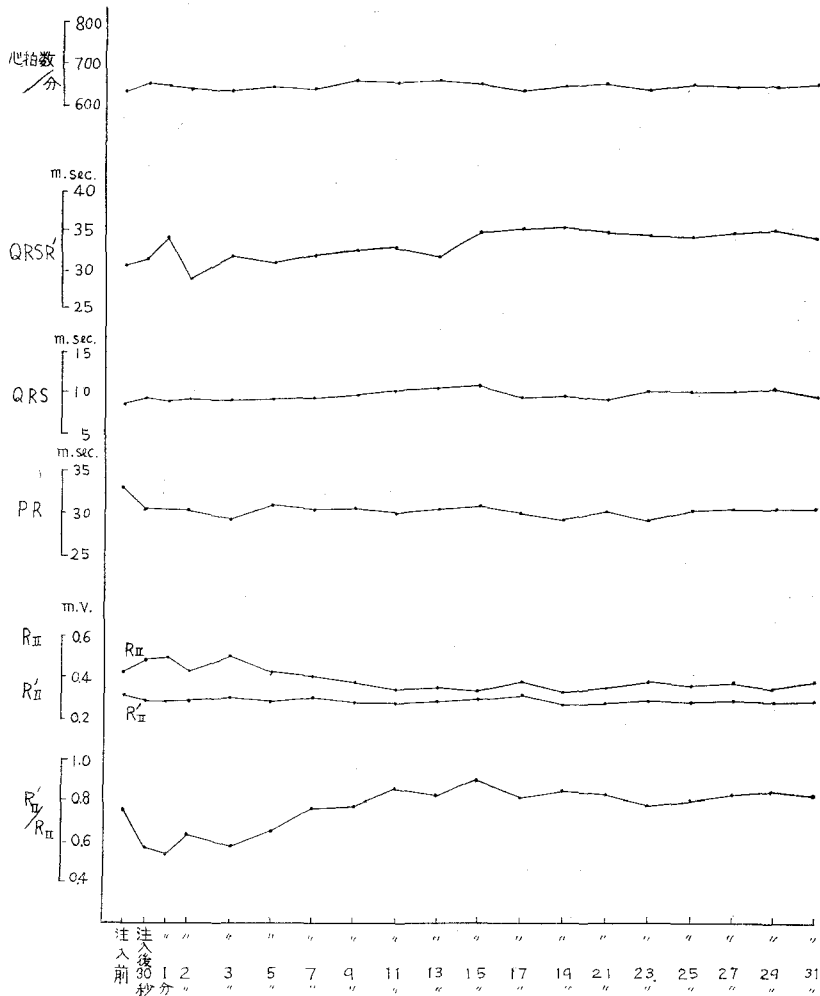


図 13 マウスの対照例の心電図の変動

したがって、血清  $\gamma$ -G1 および  $\gamma$ -G1/A1 の変動の大きさと組織反応の強さとは、ほぼ平行することが判り、血清  $\gamma$ -G1 および  $\gamma$ -G1/A1 を生体反応の指標として使用することは有意義のように思われる。

合成高分子の生体反応の原因について、その Monomer 自体、中間生成物、または加工過程に残る充填剤、可塑剤、加硫剤、補強剤などについて分析的に詳細な検討を加えた研究はこれまで全く行われていない。

著者は、Silicone rubber について、その中間生成物および各種添加剤の影響を検討したところ、Silicone 生ゴムは、Silicone ゴム弾性体に比し、 $\gamma$ -G1 および  $\gamma$ -G1/A1 の増加率は軽度であり、かつ病理組織反応も軽度であるので、諸種薬剤の添加および分子の大きさなども、生体反応に影響をおよぼし得るものと考えた。熱処理を完全に行つて、安息香酸を除去したものと、非除去例との間には、著しい差異は認められなかった。

Turner<sup>58)</sup> がラットに Bakelite を移植した際、偶然に悪性腫瘍を発見して以来、多くの研究者が、ラットおよびマウスにおける合成高分子材料の発癌性を報告している。

Oppenheimer<sup>59) 60)</sup> らは、マウスの皮下に諸種の合成高分子材料を移植して検討し、Methyl metacrylate, Polyethylene, Cellophane, Saran, Polyvinyl chloride, Nylon, Dacron, Orlon, Teflon, Ivalon のすべての材料に悪性腫瘍の危険性があると主張している。

Hueper<sup>61) 62)</sup> は、Polyvinyl pyrrolidone (PVP), Dextran, Ethylcellulose, Polyethylene, Polyurethane, Polydimethyl siloxane (latex), Polydimethyl siloxane rubber などの移植により、やはりそれらのすべてに発癌性があることを報告している。

しかるに、合成高分子材料の発癌性を否定する学者も少なくなく、Grindlay<sup>63)</sup>, Moore<sup>64)</sup> らは、Polyvinyl

表4 マウスのPVPペースト移植群の  
心電図の変動

時間	心拍 数 1分	PR 時間 msec	QRS 時間 msec	Qから R'の 終りま での時 間	R II 振幅 mV	R' II 振 幅 mV	R' / R
注入前	720	32.1	8.8	26.6	0.34	0.29	0.85
注入後 30'	715	31.6	9.8	30.4	0.64	0.26	0.41
1'	715	32.2	9.8	28.6	0.58	0.24	0.41
3'	735	31.6	10.5	28.4	0.40	20	0.50
5'	730	31.2	10.0	28.4	0.47	27	0.57
7'	735	31.0	9.8	26.5	0.41	22	0.54
9'	740	31.8	10.3	28.0	0.33	22	0.67
11'	705	31.2	10.5	27.2	0.40	25	0.62
13'	493	34.4	9.5	30.6	0.54	28	0.52
15'	715	32.1	9.6	26.8	0.40	25	0.62
17'	643	33.7	10.1	26.8	0.42	20	0.48
19'	715	32.8	10.1	24.2	0.35	22	0.63
21'	694	33.0	10.5	31.2	0.50	31	0.62
23'	700	32.0	10.0	26.3	0.40	24	0.60
25'	715	31.6	10.3	24.6	0.38	25	0.66
27'	685	31.0	10.5	25.1	0.41	25	0.61
29'	700	31.6	10.5	25.3	0.37	24	0.65
31'	705	27.4	10.5	25.1	0.35	25	0.71
33'	705	31.6	10.1	25.8	0.38	24	0.63
35'	700	31.8	10.3	25.8	0.36	24	0.66
37'	700	30.7	10.7	26.0	0.41	25	0.61
39'	700	31.0	10.3	25.8	0.35	23	0.66
41'	700	32.0	10.5	24.9	0.37	25	0.68
45'	700	32.1	10.5	25.4	0.33	23	0.70

sponge を犬およびマウスに移植し、2~18カ月間の観察で、悪性腫瘍の発生をみないと主張している。

著者の成績では、約800匹のマウスの実験において、6カ月の観察期間では悪性腫瘍の発生を認めなかつた。

Turner, 58), Oppenheimer 60) によれば、マウスにおいても、少なくとも2年以上観察する必要があるといい、著者の観察期間がそれに比し、短いことから、合成高分子材料移植による悪性腫瘍の発生については、結論を下すのは早計であると思われる。

合成高分子材料によるアレルギー反応ないし、過敏性に関しては、Nylon, Ivalon, Silicone などにその可能性が報告されており<sup>65)</sup>、それらの製造工場にて、特異体質の患者に、喘息様発作、蕁麻疹などの発生が一般より高度にみられるといわれ、製品の使用について、公衆衛生学的検討も必要と考えられる。

また、合成高分子材料による抗体の産生、あるいは周囲組織を刺激することによつて生ずる自己抗体産生の可能性も考えられるが、それらの点については、まだ十分な検討が加えられていない。

一方、著者の実験ではあきらかに血清  $\gamma$ -GI の増加が認められたが、Good 41), Thorbeck 42), Askonas 43) によれば、 $\gamma$ -GI は抗体と密接な関係があるとされており、高分子材料移植後の高  $\gamma$ -グロブリン血症と抗体産生の可能性との関連を追求することは極めて有意義のようと思われる。

一般に抗体を産生するための条件<sup>57) 66)</sup>として、(1)腸管外性に体内に入ること、(2) 異類性であること、(3) 分子量が相当に大きいこと、(4) 溶解性であること (5) 一定量以上の量があること、の5つがあげられる。

いま合成高分子材料を移植した場合について、これらの条件の一つ一つについて検討してみよう、1) 2) 3) の条件を充していることは明らかであり、また 4) については、高分子材料は水に溶け難いが、体液に溶解する可能性は否定できないし、さらに使用されている可塑性、充填剤、加硫剤などが生体組織蛋白に附着し抗原性をあらわし、これら附着体により抗体を産生する可能性も考えられる。

また量的関係については、Hektoen & Welker らは卵白アルブミン0.29 mgの注射によつて、沈降反応で検出する抗体を認め、Wells 72) は同じ抗原0.05 g でモルモットを致死的に感作したといっている。緒方、鈴木<sup>45)</sup> によれば、卵白アルブミン0.01 mg 以上の量で感作すれば、ほとんど100%に近い致死率を示すという。

著者は、PVPを100~200 mg移植埋入しており、血清学的に充分な感作量と考えられる。

渥美<sup>32)</sup> は *in vivo* でアナフィラキシーの発現の有無を指標として抗体の検索を行っているが、惹起注射を腹腔内におこなうことは、血清学的ショックを起させる方法としては不適當である。また、水に溶けない合成高分子材料の粉末浮遊液を血管内に注入することは、血栓、栓塞などを起す可能性があるので用いられない。そこで、著者は、溶解性の合成高分子であるPVPを用いて、血清中に $\gamma$ -GIの増加せることを確認した後に、PVP溶液を尾静脈より静注し、アナフィラキシーの発現の有無を鈴木<sup>45)</sup>の原法に従つて、心電図学的に検討を加えた。

鈴木<sup>31)</sup>によれば、マウスにおける血清的ショックの主な病像を規定するものは、抗原抗体反応の結果、冠動脈壁の平滑筋の収縮によつて起る心機能不全であり、もつとも厳密な意味でのアナフィラキシーであるといい、マウスにおける血清学的ショックの心電図を詳細に検討して、最初、頻脈ついでQRS R'の障害像—とくにPardeeの徴候と極めてよく似た像、もしくは一過性曲線—を示し、最後に、房室ブロックを起すと発表している。

著者は、被検動物に血清学的に十分な量にて感作を行つたにもかかわらず、被検動物は肉眼的にショック症状を起さないのは勿論、心電図においても、心筋障害およ

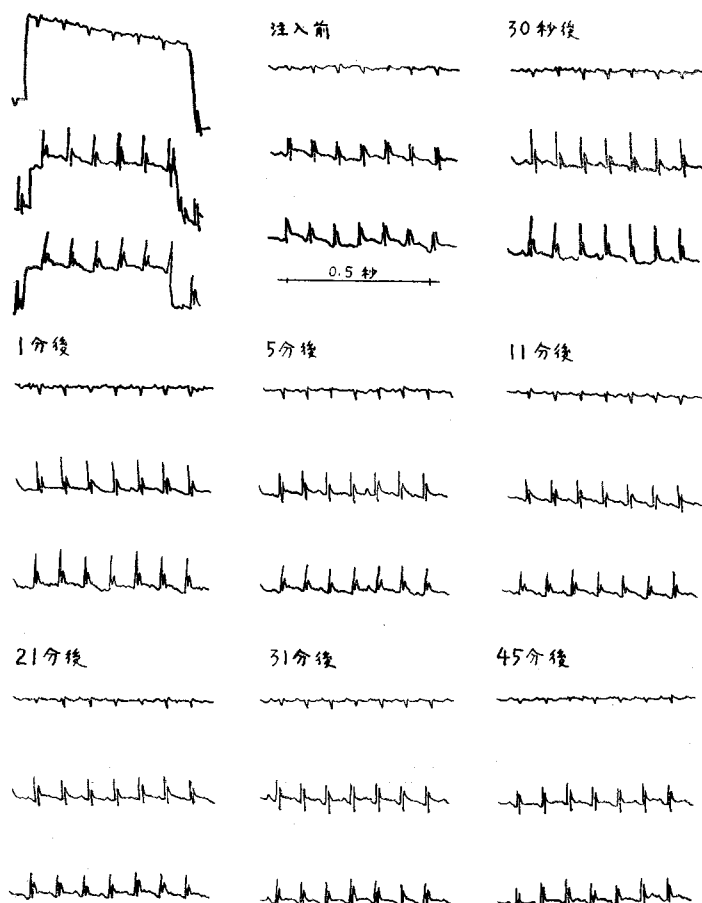


図 14 マウスのPVPペースト移植群の心電図

び血管床のショックを思わせるような変化は全く認められず、したがってPVPは抗体を産生しないか、たとえ産生するとしても非常に僅かであり、少なくとも著者の方法によつては、検出することはできなかつた。

しかし、Dextran などによつて抗体が産生されることも知られており、一方、合成高分子材料が広汎に臨床的に応用されるようになってきているので、これらの材料によつて、生体がアレルギー性反応をおこすかどうかさらに詳しく検討する必要がある。このためには、Freundの補助物質<sup>67) 68)</sup>、または水酸化アルミニウム吸着<sup>69) 70)</sup>など、感作方法に改良を加えて実験することが望まれる。これは将来に残された問題の一つであろう。

## VI 結 論

マウスの側腹部の皮下に無菌的に、Nylon, Tetoron, Cellophane, Silicone rubber, 天然ゴム, Polyurethane polymer, Ivalon, Polyurea, PVPなどの合成高分子材料を移植し、3～5カ月にわたり観察を行い、血清蛋白像、病理組織像について検討を行い、かつ、抗体産生の可能性について、心電図を指標として検討を加えた。

1) 合成高分子材料移植後、全例において、 $\gamma$ -GI および  $\gamma$ -GI/AI は、1～2週頃より増加し、1～2カ月で最高値に達した。

増加率の高いものより順にあげると、

Polyurethane polymer, Silicone rubber, 次いで Nylon, Ivalon, Tetoron, Cellophane, 天然ゴム, Polyurea の順であつた。

2) 病理組織学的に組織反応の強いものより順にあげると、Polyurethane polymer が最も強く、次いで Silicone rubber, Nylon, Ivalon, Tetoron, 天然ゴムの順であり、Polyurea には殆んど組織反応が認められなかつた。

したがって、組織反応の強さと、 $\gamma$ -GI および  $\gamma$ -GI/AI の変動の大きさは、ほぼ平行することから、 $\gamma$ -GI および  $\gamma$ -GI/AI の変動は、生体反応の一指標として使用しようと思われた。

3) Silicone rubber の加工過程の中間生成物および、充填剤、加硫剤などの検討により、それらの添加剤により生体反応が影響をうけることを明かにした。

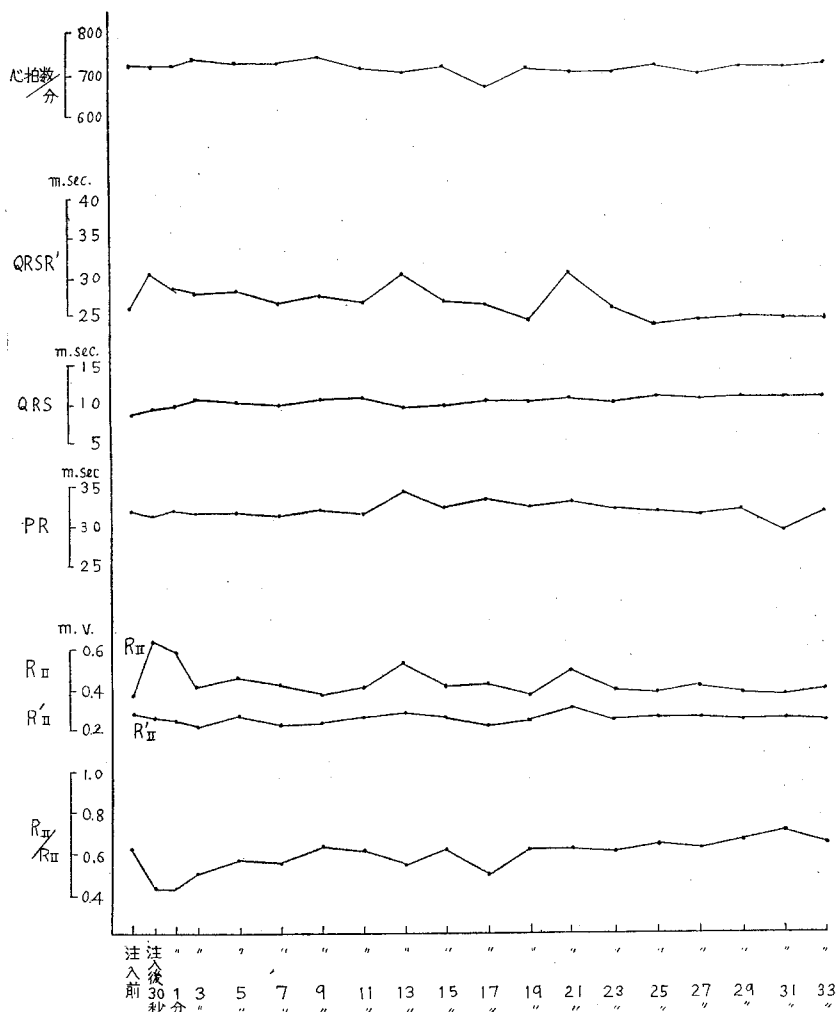


図 15 マウスのPVPペースト移植群の心電図の変動

4) 溶解性をもつ抗原としてPVPを注入後、十分な潜伏期をおいてから、被検動物にPVPを静注しても、アナフィラキシーの症状は認められず、心電図上においても心筋障害および血管床のショックを思わせる重篤な変化は認められなかった。

したがってPVPは抗体を産生しないか、たとえ産生するとしても非常にわずかであり、少なくとも著者の方法によつては、検出することはできなかった。

稿を終るに臨み、終始、御懇篤な御指導と御批判をいただいた恩師松田幸次郎教授ならびに、御指導、御鞭撻をいただいた東京女子医大細菌学教室平野憲正教授に深甚なる感謝を捧げると共に、心電図の解析について、御懇切な御教示をいただいた星猛助教授、血清学的実験法にいろいろ御教示をいただいた血清学教室鈴木達男博士、病理組織学的検索に御協力いただいた木本外科教室西満正博士、沢口重徳博士、生理学的実験法に御援助いた

いた東健彦博士ならびに教室の林秀生学士、菅野富夫学士、山岸俊一学士の諸氏及び木本外科教室渥美和彦博士に心から感謝する。

#### 文 献

- 1) Beck, D., Russell, D.S., Small, J.M. and Graham, M. P.: Implantation of acrylic Resin discs in rabbit's skulls. Brit. J. Surg., **33** 83~87 (1945)
- 2) Hufnagel, C.A.: Permanent intubation of the thoracic aorta. Arch. Surg., **54** 382~389 (1947)
- 3) Voorhees, A.B., Jaretzki, A. and Blakemore, A.H.: The use of tubes constructed from Vinyon "N", cloth in bridging arterial defects. A preliminary report. Ann. Surg., **135** 332~336 (1952)
- 4) Shumacker, H.B. and Kings, H.: The use

表5 マウスのPVP分割皮下注入群の  
心電図の変動

時間	心拍 数	P R 時間 msec	Q R S 時 間 msec	Qから Rの終 りまで の時間	R II 振幅 mV	R' II 振 幅 mV	R' / R
注入前	634	32.8	10.2	23.0	64.0	25.9	0.41
注入後 30分	737	26.0	10.5	22.0	76.9	15.8	0.21
1'	737	28.1	9.6	23.0	68.2	15.6	0.21
2'	730	26.3	10.5	22.1	70.5	18.8	0.27
3'	750	28.1	10.9	22.5	69.7	21.0	0.30
5'	737	26.3	9.6	22.0	67.8	23.2	0.34
7'	757	25.1	8.8	18.1	58.0	24.4	0.42
9'	563	34.0	10.5	24.2	58.6	23.2	0.40
11'	662	35.8	10.9	24.2	52.6	21.9	0.42
13'	650	32.6	10.5	25.6	46.8	17.9	0.38
15'	621	35.1	9.5	25.6	43.8	19.8	0.54
17'	654	34.4	9.5	25.3	49.3	22.1	0.45
19'	645	34.0	10.5	23.5	56.9	25.3	0.44
21'	612	34.8	10.9	26.7	45.3	21.0	0.46
23'	554	34.0	10.9	22.8	47.4	22.1	0.47
25'	613	36.2	10.9	25.6	50.5	22.1	0.44
27'	608	35.8	9.8	23.5	44.0	19.4	0.44
29'	615	35.8	10.2	29.1	45.3	21.5	0.48
31'	630	35.4	11.2	24.9	54.5	22.8	0.42

of pliable plastic tubes as aortic substitutes in man. Surg. Gynec. Obstet. **99** 287~294 (1954)

- 5) **Deterling, R. A., Bhonslay, S. B.** : An evaluation of synthetic materials and fabrics suitable for blood vessel replacement, Surg., **38** 71~91 (1955)
- 6) **Harris, E. J., Schmacker, H. B., Siderys, H., Moore, T. C. and Grice, P.F.** : Pliable plastic aortic grafts, experimental comparison of a number of materials. Arch. Surg., **71** 449~459 (1955)
- 7) **Hufnagel, C.A. and Rabil, P.** : Replacement of arterial segments utilizing flexible Orlon prostheses. Arch. Surg., **70** 105~110 (1955)
- 8) **Warden, H.E., De Wall, R.A., Cohen, M., Varco, R.L. and Lillehei, C.W.** : A surgical pathologic classification for isolated ventricular septal defects and for those in Fallot's tetralogy based on observation made on patients during repair under direct vision. J. thor. Surg., **33** 21~44 (1957)
- 9) **Donald, D.E., Kirklin, J.W. and Grindlay,**

**J.H.** : The use of polyvinyl sponge plugs in the closure of large arterial septal defects created experimentally. Proc. Staff Meet., Mayo Clinic, **28** 288~295 (1953)

- 10) **Kirklin, J. W., Harshbarger, H.G., Donald, D.E. and Edwards, J. E.** : Surgical correction of ventricular defect, anatomic and technical considerations. J. Thor. Surg., **33** 45~49 (1957)
- 11) **Lewis, F.J. and Taufic, M.** : The repair of experimental interventricular septal defects, during hypothermia, with a molded polyvinyl sponge. Surg. Gynec. Obstet. **100** 583~590 (1955)
- 12) **Shumway, N. E., Gliedman, M. L. and Lewis, F.J.** : An experimental study of the use of polyvinyl sponge for aortic grafts. Surg. Gynec. Obstet. **100** 703~706 (1955)
- 13) **Gale, J.W., Curreri, A.R., Young, W.P. and Dickie, H.A.** : Plastic sponge prosthesis following resection in pulmonary tuberculosis. J. Thor. Surg., **24** 587~610 (1952)
- 14) **Pesek, J.G. and Keeley, J.L.** : Polyvinyl formalized Ivalon sponge in repair of diaphragmatic hernia. Arch. Surg., **77** 18~21 (1958)
- 15) **Jones, T.W., Nyhus, L.M. and Harkins, H.N.** : Formalized polyvinyl alcohol (Ivalon) sponge in repair of liver wounds. Arch. Surg., **76** 585~588 (1958)
- 16) **Durham, M.W.** : Polyethylene abdominal pack. Arch. Surg., **65** 854~855 (1952)
- 17) **Egdahl, R.H.** : Silicone rubber as aortic grafting material. Arch. Surg., **71** 694~696 (1955)
- 18) **Riegler, S.P. and Adams, W.E.** : Experience with a new, sprayable plastic as a dressing for operative wounds. Surg., **36** 792~797 (1954)
- 19) **Dreyer, B., Akutsu, T. and Kolff, W.J.** : Testing of artificial heart valves. J. Appl. physiol., **14** 475~478 (1959)
- 20) **Mandarino, M. P. and Salvatore, J.E.** : Polyurethane polymer—Its use in fractured and diseased bones, Am. J. Surg., **97** 442~446 (1959)
- 21) **Salvatore, J. and Mandarino, M. P.** : Polyurethane polymer, its use in osseous

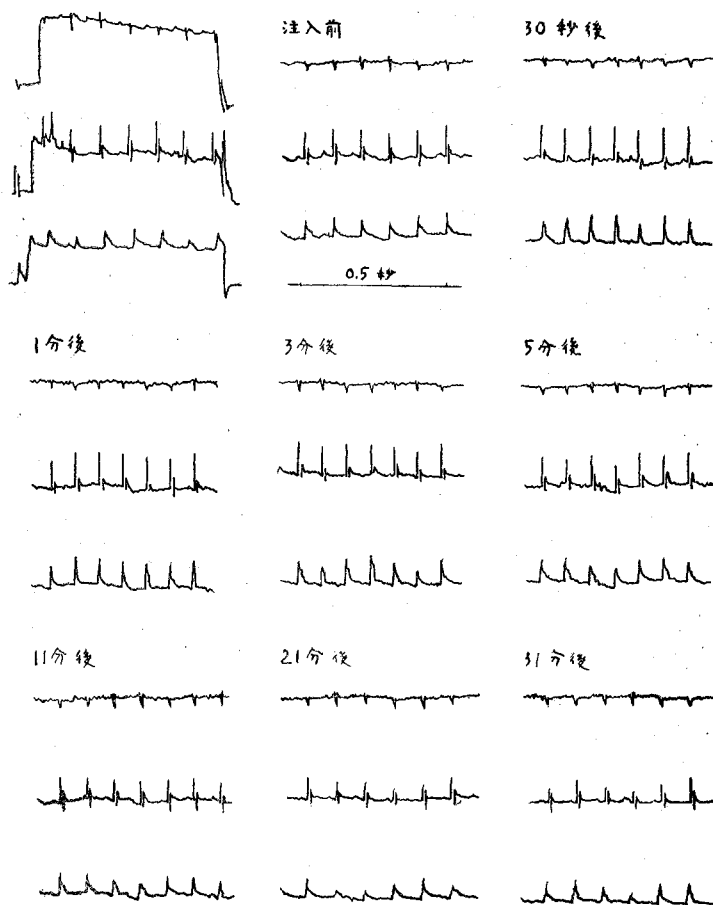


図 16 マウスのPVP分割皮下注入群の心電図

- lesions. *Ann. Surg.*, **149** 107~109 (1959)
- 22) **Reed, W.A. and Kittle, C.F.**: Observations on toxicity and use of Antifoam A. *Arch. Surg.*, **78** 220~225 (1959)
- 23) **Peirce, E.C.**: Diffusion of oxygen and carbon dioxide through Teflon membranes. *Arch. Surg.*, **77** 938~943 (1958)
- 24) **Clowes, G.H.A. and Neville, W.E.**: The membran oxygenator. Springfield ILL (Extracorporeal Circulation), 81~100 (1958)
- 25) **Connolly, J.E., Bacaner, M.B., Bruns, D.L., Lowenstein, J.M. and Storli, E.**: Mechanical support of the circulation in acute heart failure. *Surg.*, **44** 255~264 (1958)
- 26) **豊島 剛**: 人工腎臓の研究 *綜合医学* **16** 193~218 (昭 34)
- 27) **堀 原一**: 人工肝臓の基礎と臨床 *外科診療* **1** 748~760 (1959)
- 28) **金原明彦・小松原恒雄・清水 博・堀 原一**: イオン交換樹脂による血液の pH 調整に関する研究基礎的研究 *綜合医学* **16** 821~828 (1959)
- 29) **小林茂三郎・森 五郎**: 濾紙電気泳動法の実際 *南江堂* 昭 30 (1955)
- 30) **宮本 靖・杉本良一**: 濾紙電気泳動シンポジウム 第一集 *文光堂* 昭 33 (1958)
- 31) **鈴木達男**: ハツカネズミのアナフィラキシーの機序に関する病態生理学的研究 *東京医学雑誌* **67** (6) 1463~1485 (1959)
- 32) **渥美和彦**: 直視下心臓内手術における蛋白代謝の研究 *日外会誌* **60** (12) 1887~1910 (1960)
- 33) **Harrison, J.H., Swanson, D.S., Lincoln, A.F.**: A comparison of the tissue reactions to plastic materials. *Arch. Surg.*, **74** 139~144 (1957)
- 34) **Creech, O., Deterling, C.R.A., Edwards, S., Julian, O.C., Linton, R.R. and Shumacker, H.**: Vascular prosthesis. Report of the committee for the study of vascular prostheses of the society for vascular surgery. *Surg.*, **41** 62~80 (1957)

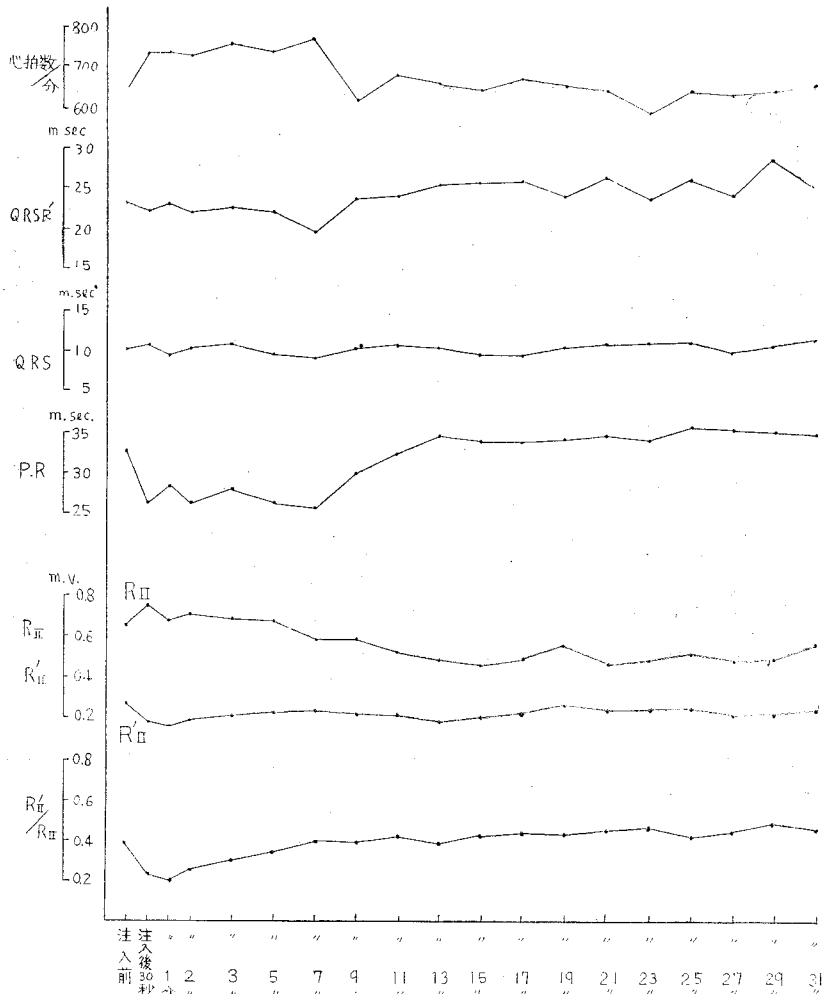


図 17 マウスの PVP 分割皮下注入群の心電図の変動

- 35) Anderson, R.H., Monroe, C.W., Hass, G. M. and Madden, D.A. : Tissue reactions to autologous and homologous musculofascial transplants. *Arch. Path.*, **62** 272~284 (1956)
- 36) Brown, J.B., Fryer, M.P. and Lu M. : Ployvinyl and silicone compounds as subcutaneous prostheses. *Arch. Surg.*, **68** 744~751 (1954)
- 37) 瀧美和彦・瀧美英子 : 人工高分子材料の移植とその生体反応 *高分子* **9** 120~123 (1960)
- 38) Tiselius, A. and Kabat, E.A. : An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations. *J. Exper. Med.*, **69** 119~131 (1939)
- 39) Van der Scheer, J. Lagsdin, J.B. and Wyckoff, R. W. G. : Electrophoretic and ultracentrifugal analyses of anti pneumococcal horse sera. *J. Immunol.*, **41** 209~223 (1941)
- 40) Ehrlich, W.E. : Die Cellulären Bildungsstätten der Antikörper. *Klin. Wschr.*, **33** 315~322 (1955)
- 41) Good, R.A., Varco, R.L., Aust, J.B. and Zak, S. J. : Transplantation studies in patients with agammaglobulinemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **64** 882~928 (1957)
- 42) Thorbecke, G.J., Gordon, H.A., Westman, B., Wagner, M. and Reyniers, J.A. : Lymphoid tissue and serum gammaglobulin in young germfree chickens. *J. Infect. Dis.*, **101** 237~251 (1957)



- 43) **Askonas, B.A. and White, R.G.** : Sites of antibody production in guinea-pig. Relation between in vitro synthesis of antioalbumin and  $\gamma$ -globulin and distribution of antibody containing plasma cells. *Brit. J. Exptl. Path.*, **37** 61~74 (1956)
- 44) **Askonas, B.A. and Humphrey, J.H.** : Formation of specific antibodies and  $\gamma$ -globulin in vitro. A study of the synthetic ability of various tissues from rabbits immunized by different methods. *Bioch. J.*, **68** 252~261 (1958)
- 45) **緒方富雄・鈴田達男・奥木 実・今泉 清・太田 佑** : 各種近交系ハツカネズミの血清学的ショックに対する感受性の差 *医学と生物学* **49** 248~252 (1958)
- 46) **Cameron, J.** : Anaphylactic shock in mice. *Brit. J. Exper. Path.*, **37** 470~476 (1956)
- 47) **Usher, F.C. and Wallace, S.A.** : Tissue reaction to plastics. *Arch. Surg.*, **76** 997~999 (1958)
- 48) **Meijler, F. L. and Durrer, O.** : The influence of poly-vinyl chloride tubing on the isolated perfused rat's heart. Preliminary communication. *Vox sanguinis* **4** 239~242 (1959)
- 49) **Schilling, J.A., Joel, W. and Shurley, H.M.** : Wound healing : A comparative study of the histochemical change in granulation tissue contained in stainless steel wire mesh and polyvinyl sponge cylinders. *Surgery*, **46** 702~710 (1959)
- 50) **Miller, L.L., Bale, W.F.** : Synthesis of all plasma protein fraction except gammaglobulin by the liver. The use of zone electrophoresis and lysine-C<sup>14</sup> to define the plasma proteins synthesized by the isolated perfused liver. *J. Exp. Med.*, **99** 125~132 (1954)
- 51) **Dancis, J., Braverman, N. and Lind, J.** : Plasma protein synthesis in the human fetus and placenta. *J. Clin. Invest.*, **36** 398~404 (1957)
- 52) **Jencks, W., Smith, E.R.B. and Durrum, E.L.** : The clinical significance of the analysis of serum protein distribution by filter paper electrophoresis. *Am. J. Med.*, **41** 387~405 (1956)
- 53) **Flynn, F.V.** : Section of experimental medicine and therapeutics. *Proc. Roy. Soc. Exp. Med.*, **47** 827~838 (1954)
- 54) **Marrack, J.R.** : The biological significance of complete and incomplete antibodies. *Int. Arch. Allergy & Appl. Imm.*, **2** (3) 264~273 (1951)
- 55) **Kabat, E.A. and Benaerref, B.** : A quantitative study of passive anaphylaxis in the guinea pig. *J. Imm.*, **62** 97~101 (1949)
- 56) **鈴田達男** : 未発表
- 57) **諸方富雄** : 理論血清学 20 版 第1章 昭 34 年 東京大学出版
- 58) **Turner, F.C.** : Sarcomas at sites of subcutaneous by implanted Bakelite disks. *J. Nat. Cancer Inst.*, **2** 81~83 (1941)
- 59) **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)
- 60) **Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T. and Stout, A. P.** : Sarcomas induced in rodents by inbedding various plastic films. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **79** 366~369 (1952)
- 61) **Hueper, W. C.** : Carcinogenic studies on water soluble and insoluble macromolecules. *Arch. Path.*, **67** 13~41 (1959)
- 62) **Hueper, W.C.** : Macromolecular substances as pathogenic agents. *Arch. Path.*, **33** 267~290 (1942)
- 63) **Grindlay, J.H. and Wangh, J.M.** : Plastic sponge which acts as a framework for living tissue. *Arch. Surg.*, **63** 288~297 (1951)
- 64) **Moore, A.M. and Brown, J.B.** : Investigation of Polyvinyl compounds for use as subcutaneous prostheses, *Plastic & Reconstruct. Surg.*, **10** 453~459 (1952)
- 65) **Kurkral, A.J., Grow, J.B., Middelbrook, G. and Dressler, S.H.** : The handling of the poor risk patient with pulmonary tuberculosis, antimicrobial therapy, cardiopulmonary function and surgery. *Dis. Chest.*, **29** 266~276 (1956)
- 66) **鈴木 鑑** : 血清学 臨床検査技術講座 第II輯 金原出版 (昭 32 年)
- 67) **Wheeler, A.H., Brandon, E.M. and Petrenco, H.** : The enhancement of anaphylaxis in albinomice with the aid of adjuvants. *J.*

- Immun., **65** 687~700 (1950)
- 68) **Morgan, P., Sherwood, N.P. and Werder, A.A.** : Studies on anaphylactic shock in the mouse. *J. Immun.*, **79** 46~53 (1957)
- 69) **Solotorovski, M. and Winsten, S.** : Inhibition of fatal anaphylactic shock in the mouse with cortisone, *J. Immun.*, **72** 177~178 (1954)
- 70) **Fink, M.A. and Pothlauf, M.V.** : Variations in sensitivity to anaphylaxis and to histamine in inbred strains of mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, **5** 336~338 (1954)
- 71) **Haekon, K. T., Welker, T. N.** : Precipitin production in rabbits following intramuscular injection of antigen absorbed by aluminum hydroxide. *Infect. Dis.* **134** 309~311 (1933)
- 72) **Wells, H.G.** : The chemical aspect of immunity. *The chemical catalogue company.* New York. (1929)