

術後腸管癒着防止に関する実験的研究

東京女子医科大学外科学教室 (主任：織畑秀夫教授)
東京女子医科大学付属第2病院外科 (指導：坪井重雄教授)

服 部 俊 弘
ハツ トリ トシ ヒロ

(受付 昭和52年 9月26日)

**Experimental Studies on the Prevention of the Postoperative
Intestinal Adhesion**

Toshihiro HATTORI, M.D.

Department of Surgery, The 2nd Hospital of Tokyo Women's Medical College
(Director: Prof. Shigeo TSUBOI)

The various studies on the prevention of the postoperative intestinal adhesion have been carried out. However, combined use of adrenocortical hormone with fibrinolytic enzyme has not been studied for that purpose. In this experiment, the prevention of postoperative intestinal adhesion and the influence on intestinal suture were investigated using the two agents. Concerning the agents used in this study, Predonisolone was used as adrenocortical hormone and dextran sulfate as fibrinolytic enzyme. The experiments were carried out as follows;

(I) Prevention of the postoperative intestinal adhesion in combination with predonisolone and dextran sulfate.

(1) in vitro

The multiple inhibitory action of these agents on L-cells of CH₃-mouse was studied on cell cultures.

(2) in vivo

The intestinal adhesions to the ileocecal region (20 cm) were surgically produced in 40 mature rabbits. The preventive effect in combined use of the two agents was studied as follows;

- a) Macroscopic findings
- b) Histological findings
- c) Serum fibrinogen
- d) Hydroxyproline in tissues

The formation of the postoperative intestinal adhesion was objectively and quantitatively compared in connection with various items (a-d) as shown above.

(II) The influence of both predonisolone and dextran sulfate on the intestinal suture region was studied using 60 mongrel mature dogs with the suture formation in the small intestine. Concerning the items as shown below, the suture formation in use of the agents was compared with that of the controlled group experiment. conducted without the agents.

- 1) Clinical findings
- 2) Pathohistologic findings

- 3) Micro blood vessels observed by microangiography
- 4) Resisting pressure in air inflation leak test of the suture region
- 5) One-layer suture and two-layer suture

Results

(I) The findings of the first experiment compared with the control revealed as follows;

(1) The minimum effective concentration of prednisolone was 25 γ /ml and that of dextran sulfate was 30 γ /ml.

(2) The combined use of prednisolone and dextran sulfate was more effective than using them separately.

(3) Judging from the macroscopic and histological findings, the combined use of prednisolone and dextran sulfate had an anti-inflammatory and preventive effects of adhesion, and was more effective than using them separately.

(4) No decrease in fibrinogen (fibrinolytic enzyme) was observed when combination of prednisolone with dextran sulfate was used.

(5) The amount of hydroxyproline in the surrounding region of adhesion was the smallest when the both agents was administered in combination and therefore was in accordance with macroscopic findings.

(II) The findings of the second experiment compared with the control revealed as follows;

1) No difference was observed in hemoglobin, total serum protein, thrombocyte, bleeding time and coagulation time.

2) No difference was also observed in the pathological findings such as the 1. tissue continuation, 2. inflammation and circulatory disturbance and 3. formation of granulation.

3) No difference was observed in the condition of micro blood vessels.

4) No difference was also observed in the pressure resistance of air inflation leak tests of the suture region.

5) As far as pathohistologic findings, micro blood vessels and pressure resistance were concerned, one-layer suture was superior to two-layer suture.

These results led us to the conclusion that the combined use of prednisolone and dextran sulfate was more effective than using them separately. It could be said that it was effective in prevention of the postoperative intestinal adhesion. Thus based on the results, this mode of treatment would be effective, safe and has no harmful influence to the wound healing process of the intestinal suture region.

内容目次

第 I 編 腸管癒着防止実験

第 1 章 緒言

第 2 章 実験目的

第 3 章 in vitro の実験

第 1 節 実験材料

第 2 節 実験方法

第 3 節 実験結果

第 4 章 in vivo の実験

第 1 節 実験材料

第 2 節 実験方法

第 3 節 実験結果

第 1 項 肉眼的所見

第 2 項 組織学的所見

第 3 項 血清フィブリノーゲンの動態

第 4 項 組織中膠原蛋白 Hydroxyproline の動態

第 5 章 第 I 編の総括

第 II 編 腸管癒着防止法が生体に及ぼす全身的影響と腸管吻合部局所に与える影響についての実験

第 1 章 実験目的

第 2 章 実験材料, 実験方法

第 1 節 実験材料

第 2 節 実験方法

第 3 章 実験結果

第 1 節 臨床検査所見

第 1 項 血色素

第 2 項 血清総蛋白

第 3 項 血小板数

第 4 項 出血時間

- 第5項 凝固時間
- 第2節 吻合部病理組織所見
 - 第1項 組織連続性
 - 第2項 炎症及び循環障害
 - 第3項 肉芽形成
- 第3節 吻合部微細血管像
- 第4節 吻合部耐圧性
- 第4章 第II編の総括
- 第5章 考按, 総括
- 第6章 結語
- 参考文献

第I編 腸管癒着防止実験

第1章 緒言

近年の外科学の進歩は、安全、確実な外科手術の施行を可能にした。腹部外科領域において、開腹手術後に発生する腸管癒着は、腸管の通過障害を惹起し、重篤な腸閉塞症に発展することも希ではない。術後腸管癒着防止の問題については、古くから先人により数多くの優れた業績が¹⁾²⁾³⁾ある。術後腸管癒着は、外科的侵襲に対する生体の生理的な防御反応として起るため、これを人為的に防御する確実な方法が見出されていないのが現状である。著者が腸管癒着防止の研究に着手した動機は次の通りである。著者の教室の永年の末期癌に対する制癌剤効果増強に関する研究におい

て、既にたびたび報告⁴⁾⁵⁾したごとく、制癌剤の効果を認めたにもかかわらず、腹膜、腸管などの反応性線維増生に伴う腸管癒着による腸閉塞が原因で死亡する症例が多数見られた。また、剖検により癒着化した病巣深部に残存癌細胞を認めるため、制癌剤の病巣内侵達を強める目的で、線維芽細胞の増殖抑制を計つたのである。その結果、副腎皮質ホルモン、線溶酵素剤の併用が線維芽細胞の増殖抑制効果を有することを知り、これを術後腸管癒着防止策の1つとして応用すべく実験的研究を行い、種々の検討を試みた。

第2章 実験目的

腸管癒着の発生機転における初期の滲出性変化、および線維形成過程での抗炎症、線維芽細胞抑制効果を期待し、術後腸管癒着防止の目的で、副腎皮質ホルモン、および、線溶酵素剤の併用を試みる。

第3章 in vitro の実験 (図1)

第1節 実験材料

Eagle MEM 培地に、10%仔牛血清を加え、pH 7.3 に調製したものを培地とする。

線維芽細胞は、CH₃ マウス線維芽細胞由来のL株細胞を用い、薬剤は、副腎皮質ホルモンとして Predonisolone (以下 Pr. と省略)、線溶酵素剤は、Dextran Sulfate (以下 M.D.S. と省略)を併用した。

I) In vitro :

- 1) 材料:
 - a) 培地: Eagle MEM培地+10%仔牛血清
 - b) 薬剤: predonisolone (Pr.)
dextran sulfate (MDS)
 - c) 線維芽細胞: L株細胞
- 2) 方法:

以下の各濃度のPr., MDSで37°C、24~96hrs incubateする

a) 	a) L細胞 5 × 10 ⁴ /m ² 培地 2m ²
b) 	b) L細胞 5 × 10 ⁴ /m ² Pr. 0.1 ~ 100γ/m ² 培地 1m ²
c) 	c) L細胞 5 × 10 ⁴ /m ² MDS 0.1 ~ 100γ/m ² 培地 1m ²
d) 	d) L細胞 5 × 10 ⁴ /m ² Pr. 10 ~ 50γ/m ² MDS 10 ~ 60γ/m ² 培地 1m ²
- 3) 判定:

L. 細胞 count → 増殖抑制効果

実

験

- II) In vivo
 - 1) 材料:

動物: 家兔(体重2~2.5kg・♂、♀)
薬剤: Pr., MDS
 - 2) 方法:

瘻管作製: 開腹の上、家兔回盲部約20cmに2%ヨードチンキ塗擦

条件:

①	対照群
②	Pr. 2mg/kg 腹腔注入群
③	MDS. 100mg/kg 腹腔注入群
④	Pr. 2mg/kg, MDS100mg/kg 併用腹腔注入群
⑤	②+Pr. 1mg/kg, MDS 50mg/kg 静注併用群
⑥	③+Pr. 1mg/kg, MDS 50mg/kg 静注併用群
⑦	④+Pr. 1mg/kg, MDS 50mg/kg 静注併用群
 - 3) 判定:

術後24、48、72hrs. 1週で剖検、採血し

 - ①肉眼的、組織学的所見
 - ②血清Fibrinogenの測定
 - ③腸管膠原蛋白 Hydroxyprolineの測定



図1 実験材料および方法

第2節 実験方法

各培地に Pr. 濃度を0.1 γ /ml, 1.0 γ /ml, 10 γ /ml, 50 γ /ml, 100 γ /ml, M.D.S. 濃度を, 0.1 γ /ml, 1.0 γ /ml, 30 γ /ml, 60 γ /ml, 100 γ /ml, を各々単独, および Pr. 10 γ /ml, M.D.S. 30 γ /ml 併用, Pr. 50 γ /ml, M.D.S. 60 γ /ml 併用して, L細胞 5×10^4 /ml と混和, 37°C開放系培養により, 24時間から96時間に亘り, 線維芽細胞増殖抑制効果を経時的に検討した。

第3節 実験結果

(L細胞増殖抑制効果について)

同一実験を5回繰返し, L細胞数の平均値で効果を判定した。

対照群のL細胞増殖は(図2), 24時間, 48時間, 72時間, 96時間培養では, 各々 8.5×10^4 , 0.5×10^5 , 3.0×10^5 , 2.5×10^5 と増殖抑制効果を示さない。10 γ /ml 使用では, 各々 5.5×10^4 , 3.0×10^4 , 2.5×10^4 , 2.3×10^4 と軽度L細胞増殖抑制効果を示す。50 γ /ml 使用では, 各々 3.0×10^4 , 1.5×10^4 , 2.0×10^4 , 0.5×10^4 と著明なL細胞増殖抑制効果を示し, L細胞増殖抑制効果の最小有効濃度は, ほぼ25 γ /ml であった。M.D.S. 単独使用群では, (図3) 24時間, 48時間, 72時間, 96時間のL細胞数は0.1 γ /ml 使用で各々, 6.0×10^4 , 0.5×10^5 , 2.0×10^5 , $3.0 \times$

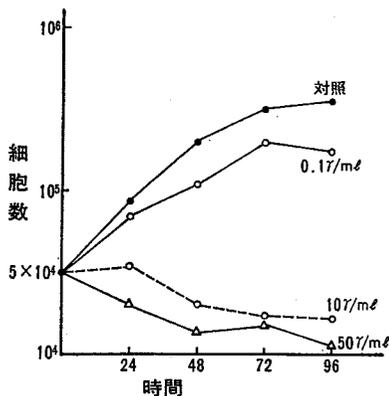


図2 L細胞増殖抑制効果 (Pr. 単独使用群)

Pr. 単独使用群では(図2), 0.1 γ /ml 使用の24時間, 48時間, 72時間, 96時間培養L細胞数は, 各々 8.5×10^4 , 0.5×10^5 , 3.0×10^5 , 2.5×10^5 と増殖抑制効果を示さない。10 γ /ml 使用では, 各々 5.5×10^4 , 3.0×10^4 , 2.5×10^4 , 2.3×10^4 と軽度L細胞増殖抑制効果を示す。50 γ /ml 使用では, 各々 3.0×10^4 , 1.5×10^4 , 2.0×10^4 , 0.5×10^4 と著明なL細胞増殖抑制効果を示し, L細胞増殖抑制効果の最小有効濃度は, ほぼ25 γ /ml であった。M.D.S. 単独使用群では, (図3) 24時間, 48時間, 72時間, 96時間のL細胞数は0.1 γ /ml 使用で各々, 6.0×10^4 , 0.5×10^5 , 2.0×10^5 , $3.0 \times$

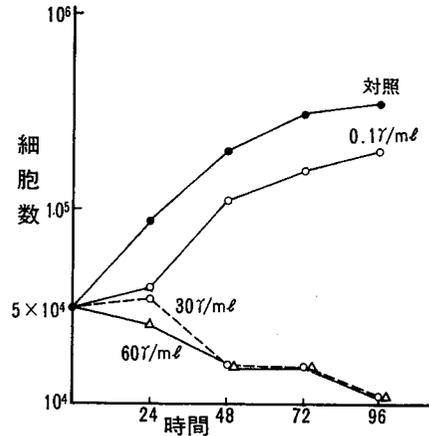


図3 L細胞増殖抑制効果 (M.D.S. 単独使用群)

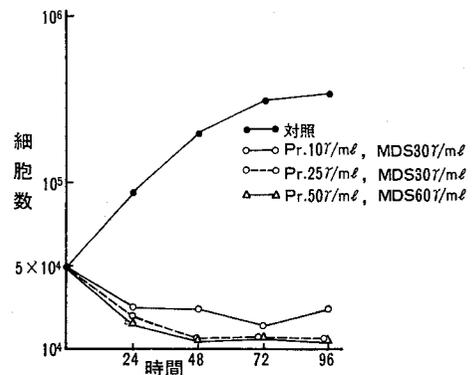


図4 L細胞増殖抑制効果 (Pr. M.D.S. 併用群)

10^5 とL細胞増殖抑制効果を示さず, 30 γ /ml 使用では各々, 5.5×10^4 , 2.0×10^4 , 2.0×10^4 , 0.5×10^4 で著明なL細胞増殖抑制効果を示した。60 γ /ml 使用では, 各々 4.0×10^4 , 2.0×10^4 , 2.0×10^4 , 0.5×10^4 で, 30 γ /ml 使用とほぼ同程度のL細胞増殖抑制効果を示し, M.D.S. 単独使用のL細胞増殖抑制効果の最小有効濃度は, ほぼ30 γ /ml であつた。Pr. 単独使用群, M.D.S. 単独使用群ともに, 対照群に比してL細胞増殖抑制効果はあらわれるが, Pr. 単独使用群がいく分抑制効果が強い傾向があつた。

Pr. M.D.S. 併用群では(図4), Pr. 10 γ /ml, M.D.S. 30 γ /ml 併用で, 24時間, 48時間, 72時間, 96時間のL細胞数は, 各々 2.5×10^4 , 2.5×10^4 , 1.5×10^4 , 2.5×10^4 であり, 軽度のL細胞

増殖抑制効果を示した。Pr. 50 γ /ml, M.D.S. 60 γ /ml 併用では、各々 1.9×10^4 , 0.5×10^4 , 0.8×10^4 , 0.5×10^4 と、単独使用に比して著明なL細胞増殖抑制効果を認めた。Pr. 25 γ /ml, M.D.S. 30 γ /ml 併用では、各々 2.0×10^4 , 0.6×10^4 , 0.8×10^4 , 0.5×10^4 で、Pr. 50 γ /ml, M.D.S. 60 γ /ml 併用群とほぼ同様のL細胞増殖抑制効果をうかがわせた。

第4章 in vivo の実験 (図1参照)

第1節 実験材料

動物は、体重2kg~2.5kg, ♂, ♀成熟ウサギ40頭を用い、死亡した5頭は除き、35頭(1群5頭)について検討した。

腸管癒着作製には、2%ヨードチンキ、癒着防止剤としては、Pr. M.D.S. を用いた。

第2節 実験方法

癒着作製法は、Pentothal Sodium 麻酔のもとで、ウサギを正中切開で開腹し、回盲部約20cm 全周にわたり、乾燥ガーゼにより腸管漿膜面を強く数回毛細管出血を来たすまで擦過して損傷を加え、更に2%ヨードチンキを塗布して、100%癒着を起さしめた。

感染防止のため、抗生物質としてアミノペンシリン50mg/kg を使用した。

以下の7群について、術後24時間、48時間、72時間、1週に剖検、採血し、肉眼的所見、組織学的所見、血清フィブリノーゲンの動態、組織中膠原蛋白 Hydroxyproline の動態を比較検討した。

1) 対照群

2%ヨードチンキ使用后、閉腹。

2) Pr. 2mg/kg 腹腔注入群。

閉腹時、生理的食塩水20ml に Pr. を溶解し腹腔内に注入。

3) M.D.S. 100mg/kg 腹腔注入群。

閉腹時、生理的食塩水20ml に M.D.S. を溶解し腹腔内に注入。

4) Pr. 2mg/kg, M.D.S. 100mg/kg 併用腹腔注入群。

5) Pr. 2mg/kg 腹腔注入+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群。

6) M.D.S. 100mg/kg 腹腔注入+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群。

7) Pr. 2mg/kg, M.D.S. 100mg/kg 併用腹腔注入+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群。

第3節 実験結果

第1項 肉眼的所見 (写真1, 2)

肉眼的所見を、炎症、癒着の強さの順に、相対的に(卅)~(-)まで区別し、各々の群を比較した(表1)。

1)群では、術後48時間から72時間で炎症所見は最も強く、1週後の所見でも膜様、線維性癒着形成が最も強かつた(写真1)。

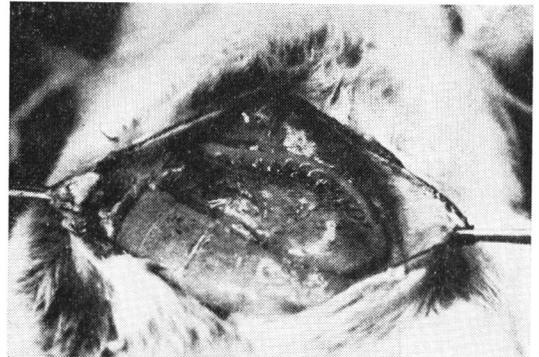


写真1 対照群 1週後肉眼所見

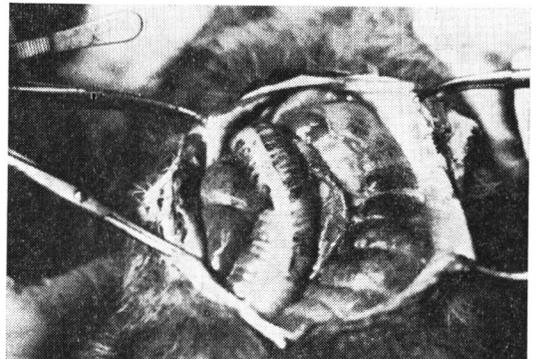


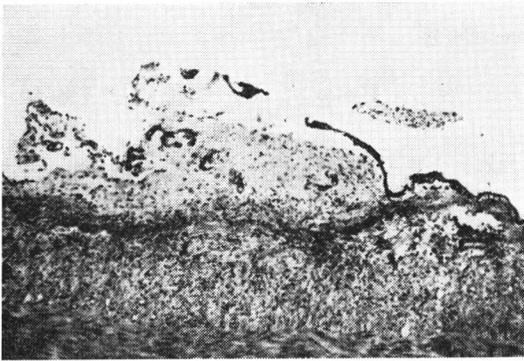
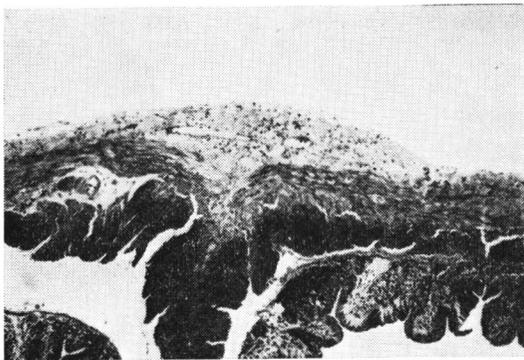
写真2 7)群 1週後肉眼所見

2)~7)群の各々について比較すると、薬剤腹腔注入群(2), 3), 4)群)では、炎症所見は2), 4)群に軽微であり、癒着形成は4)群に少なかつた。2剤連日3日間静注併用群(5), 6), 7)群)は、薬剤腹腔注入群(2), 3), 4)群)に比して、抗炎性、癒着形成の両面ともに良好であり、とくに7)群の1週間後の剖検では、炎症所見、癒着所見も全く認められなかつた(写真2)。

第2項 組織学的所見 (写真3, 4)

表1 肉眼的所見

投与法	24時間		48時間		72時間		1週間	
	炎症	癒着	炎症	癒着	炎症	癒着	炎症	癒着
1) 対照群	+	+	+	+	+	+	+	+
2) Pr. 2mg/kg 腹腔注入群	+	-	+	-	+	+	+	+
3) MDS 100mg/kg 腹腔内注入群	+	+	+	-	+	+	+	+
4) Pr. 2mg/kg, MDS 100mg/kg 併用腹腔注入群	+	-	+	-	+	+	+	+
5) 2)+Pr. 1mg/kg, MDS 50mg/kg 静注併用群	+	-	+	-	+	+	+	+
6) 3)+Pr. 1mg/kg, MDS 50mg/kg 静注併用群	+	-	+	+	+	+	+	+
7) 4)+Pr. 1mg/kg, MDS 50mg/kg 静注併用群	+	-	+	-	+	-	-	-

写真3 1)群 1週後病理組織像10×
(Masson 染色)写真4 7)群 1週後病理組織像5×
(Masson 染色)

組織学的所見は、Masson 染色標本で検索した。

1)群では、24時間で著明な漿膜面の肥厚、線維芽細胞を中心とした細胞浸潤を認める。

7)群では、明らかに漿膜の肥厚が少なく細胞浸潤も軽度で、漿膜面における炎症所見の少ないことを示していた。

1週後の比較では、1)群では(写真3)なお粗雑な漿膜面を呈し、炎症性細胞浸潤、線維形成も多く、肉芽形成の完成を認めない。これに比して、7)群では、(写真4)漿膜面がすでに新しい漿膜細胞で覆われ、肉芽形成の完成を認め線維形成も少ない。

第3項 血清フィブリンノーゲンの動態(図5)

健常ウサギの血清フィブリンノーゲン値は、平均約250mg/dlであり、対照1)群では、24時間より急激に増量し、術後72時間で700mg/dl以上に上昇を示し、1週後は術前正常値に復する。5)群、6)群ともほぼ48~72時間で600mg/dl前後に

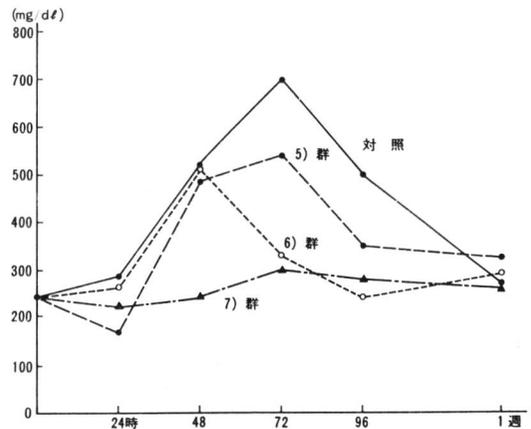


図5 血清フィブリンノーゲンの動態

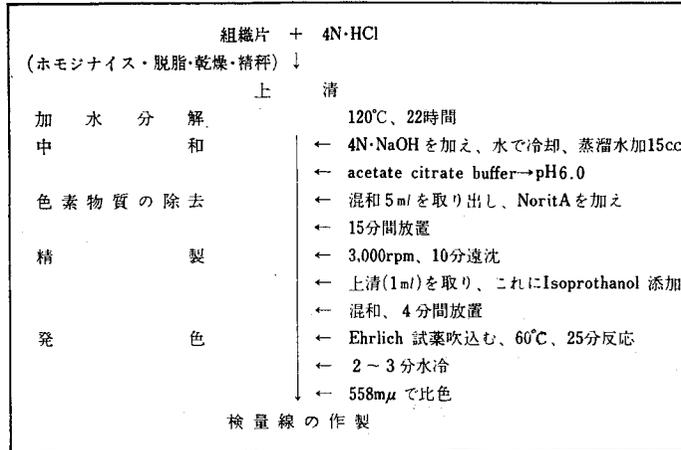


図6 Hydroxyproline 定量法

高値を示し、とくに6)群で速やかな正常化がうかがわれた。

対照1)群との比較では、明らかに増量傾向が少なく、速やかな正常値への復帰がみられ、とくに7)群では、ほとんど線溶能の低下を認めず、肉眼的所見、組織学的所見と平行していた。

第4項 腸管組織膠原蛋白 Hydroxyproline の動態

Hydroxyproline 定量法は、図6の如くである⁹⁾。

(1) 損傷(癒着)部位 Hydroxyproline 測定値の比較(図7)

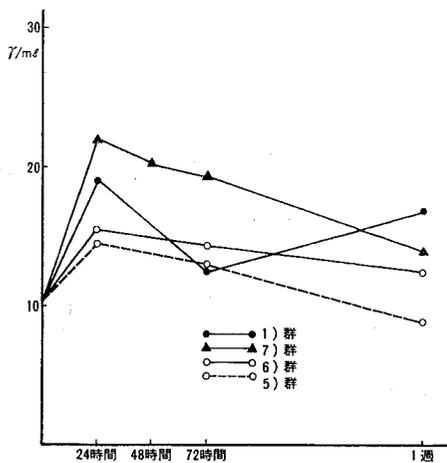


図7 損傷部(癒着部) Hydroxyprolin の動態

ウサギの Hydroxyproline 正常値は平均10.4 γ /mlである。図7は、対照群(1)群, 5), 6), 7)群の術後1週までの測定値を示している。24時間の測定値が全群共に最も増量している。最高は、7)群22.0 γ /mlで、次いで1)群19.5 γ /ml, 6)群15.6 γ /ml, 5)群14.5 γ /mlである。その後の経過では、7)群の値は徐々に下降し、1週では、14.0 γ /mlで1)群に次いで低値を示す。1)群では、72時間で一旦術前値近くの12.4 γ /mlに低下するが、再び上昇して、1週では17.0 γ /mlで各群の中で最高値を示す。5)群, 6)群の測定値は、

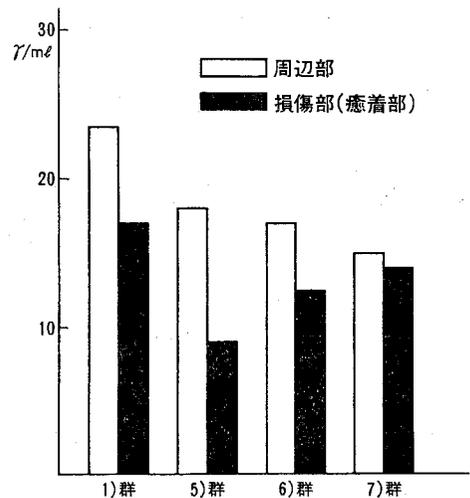


図8 術後1週の部位別 Hydroxyproline 量

7)群に比較して上昇, 下降共にゆるやかであり, 1週の値は各々9.0 γ /ml, 12.4 γ /mlである。

(2) 部位別による Hydroxyproline 測定値の比較 (図8)

切除資料部位は, 腸管損傷 (癒着) の中心部と, それに近接する比較的健常部である。図8に示した5), 6), 7)各群の術後1週の測定値は, 1)群では, 周辺部23.3 γ /mlで, 損傷部でその約72%に当る17.0 γ /mlであり, 両部位には明らかに癒着程度に差を認める。7)群では, 周辺部および損傷部は15.0 γ /ml, 14.0 γ /mlでほぼ同量である。5), 6)群も周辺部が損傷部位に比して約47~24%高値を示した。

第5章 第I編の総括

術後腸管癒着防止法について, in vitro では, CH₂ マウス結合織由来のL株細胞に種々の濃度の副腎皮質ホルモン (Pr.), Dextran Sulfate (M. D.S.) を加え細胞培養を試み, L細胞の増殖抑制効果を検討し, in vivo では, ウサギを使用し, 腸管癒着を形成, その肉眼的所見, 組織学的所見, 血清フィブリノーゲンの動態, 腸管組織膠原蛋白 Hydroxyproline の動態について検討し, 次の結果を得た。

(1) 副腎皮質ホルモン (Pr.) のL細胞増殖抑制最小有効濃度は, 25 γ /mlであり, M.D.S. の最小有効濃度は, 30 γ /mlであつた。

(2) Pr., M.D.S. 併用腹腔内注入+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg (7)群) 連日3日間静注群は, Pr. M.D.S. 単独使用に比して, L細胞増殖抑制効果が大きであつた。

(3) Pr., M.D.S. 併用腹腔内注入+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg (7)群) 連日3日間静注群は, 他群に比して肉眼的所見, 組織学的所見で抗炎症効果共に大きであつた。

(4) Pr., M.D.S. 併用腹腔内注入+Pr. 1mg/kg M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注群 (7)群) は, 血清フィブリノーゲン値で, 線溶能の低下を認めなかつた。

(5) 損傷 (癒着) 周辺部の1週後 Hydroxyproline 量は, 1)群で最高値であり, 7)群で最少

で, 肉眼的所見と一致し, 癒着程度の小範囲であることを示していた。損傷部位の Hydroxyproline 量が, 7)群が5), 6)群に比して高いのは, 肉眼的治癒過程の速度に比例するものと解釈される。但し1)群で Hydroxyproline 量が高いのは, 同部の治癒機転が他群の治癒過程より著明であり, 癒着も大であるため, 線維芽細胞の増殖が他群より著明である事に関係するものと考えられた。

第II編 腸管癒着防止法が生体に及ぼす, 全身的影響と, 腸管吻合部局所に与える影響についての実験

第1章 実験目的

腸管癒着に起因する腸閉塞腹部手術には, 腸管切除および腸管吻合を伴うが, 腸管癒着防止の目的で使われる薬剤が, 「腸管癒着は防止するが腸管吻合部の創傷治癒を遅らせ, 全身的に悪影響を及ぼすのではないだろうか?」という危惧も考えられる。腸管癒着防止法の理想は, 癒着防止効果が大きであり, しかも吻合部手術創に対して縫合不全や出血等を起さず, 全身的影響が少ないことが臨床応用において, 欠くべからざる条件である。しかし, これらの問題に關しての詳細な検討は, 過去の報告で皆無である。そこで第I編では, Pr., M.D.S. 併用の術後腸管癒着防止効果について検討したが, 第II編では, Pr., M.D.S. 併用の全身に及ぼす影響, 腸管吻合部に対する局所的影響について比較検討する。

第2章 実験材料および方法

第1節 実験材料

動物は, 体重10.0kg 前後の♂, ♀雑種成犬60頭を用いた。

腸管吻合に用いる縫合糸は, chromic-cut gut 丸針~0, 5-0 (以下 cut gut と省略する)。および血管丸針 silk~2, 5-0 (以下絹糸と省略する)。を使用した。

第2節 実験方法

Pentothal Sodium 麻酔下で, 正中切開にて開腹し, 小腸中部を切断吻合した。吻合法は, 1層縫合では Gambee 氏法⁷⁾を用い, 絹糸を使用して結節縫合とした。2層縫合では, Albert-Lembert 縫合により, 全層縫合は cut gut 連続縫合, 漿膜筋層縫合は絹糸による結節縫合とした。

術中補液は、5%ブドウ糖500ml 使用し、感染防止のため、抗生物質は、アミノペニシリン50mg/kg を連日3日間使用した。腸管吻合犬を制作し、以下の各群に分けた。

(1) 対照群

開腹後、小腸中間部を切断縫合し、ただちに閉腹。

- a) 1層縫合 (Gambée 法) 15頭
- b) 2層縫合 (Albert-Lembert 法) 15頭

(2) Pr. M.D.S. 併用群

開腹後、小腸中間部を切断縫合し、閉腹時、Pr. 2mg/kg, M.D.S. 600mg を生理的食塩水 60ml に溶解し腹腔内に注入した。

術直後より第3病日まで合計4日間、Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg を静注する。

- a) 1層縫合 (Gambée 法) 15頭
- b) 2層縫合 (Albert-Lembert 法) 15頭

以上の2群について、全身的影響を見るために、臨床検査として、血色素、血清蛋白、血小板数、出血時間、凝固時間を測定し、比較検討した。吻合部に対する局所的影響を見るために、腸管吻合後、術後3日、5日、7日、14日、21日と剖検し、吻合部組織標本の光顕的検索、および、Microangiography を用いての、吻合部微細血管像の経時的变化、更に吻合部における耐圧性の経時的变化を比較検討した。

Microangiography 造影法は、ヘパリン加生食水 5 l で下行大動脈より、注入圧150mmHg で灌流し、次に30%硫酸バリウム2,300ml を150~200mmHg にて注入、その後ゼラチン寒天加硫酸バリウムで固定。固定後吻合部を中心に20cm の長さの小腸を摘出し、30%フォルマリン固定を行う。フォルマリン固定完成後吻合部を中心に0.2~0.5cm の厚さに切片を作成し、超軟X線撮影を行う。

第3章 実験結果

第1節 臨床検査所見

第1項 血色素 (図9)

対照群の血色素量は、術前平均 13.3g/dl であり、手術侵襲のためか日を追って減少し、術後14日で最低値で平均 11.6g/dl となり、15日以後より回復傾向がある。

Pr., M.D.S. 併用群の術前平均は 12.8g/dl であり、術後7日で最低値 11.0g/dl となり、8日以後回復に向う。Pr., M.D.S. 使用群が全経過を通し

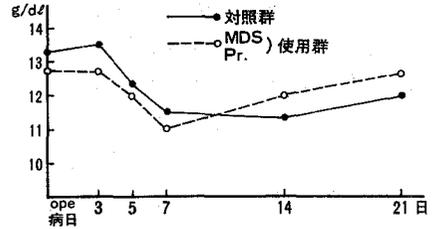


図9 血色素

てみると、回復の傾向が早くから始まるような印象はうけるが、両群の間に有意差はなかつた。

第2項 血清総蛋白 (図10)

対照群の術前平均は、6.7g/dl で、術後7日では、最低値 6.2g/dl を示し、14日で 5.4g/dl、21日で 6.5g/dl とやや回復する。

Pr., M.D.S. 使用群では、術前平均 6.8g/dl で、術後7日に 5.2g/dl と最低値を示し、それ以後も14日 6.2g/dl、21日 6.3g/dl と低値のままである。両群ともに3週までは術前平均より低値を示していた。両群の間に有意差はなかつた。

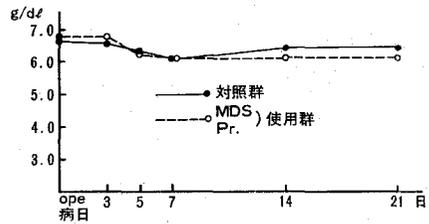


図10 血清総蛋白

第3項 血小板数

対照群では、術前平均 $32.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、5日で最高値 $46.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ で、以後減少する。

Pr., M.D.S. 使用群では、術前平均 $29.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ で、対照群同様5日で最高値 $38.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ を示し、以後減少する。両群の間に有意差はなかつた。

第4項 出血時間

Duke 法で測定した。対照群では全例3分~4分30秒の間にあり、Pr., M.D.S. 使用群も全例同様であつた。

第5項 凝固時間

Lee-White 法で測定した。対照群では全例6分

～8分の間であり，Pr.，M.D.S. 使用群も全例同様であり，両群に差は認められなかった。

第2節 吻合部病理組織所見

吻合部の病理組織所見から吻合部の創傷治癒をうかがい知るためには，種々の要因が関与してくる．これらを個々について評価するのはむずかしいため，創傷治癒を組織連続性，炎症および循環障害，肉芽形成の3面よりながめた．この3項目をさらに5項目ずつ細分化し，その細目についての相対的評価を(－)～(卅)まで判定し，(－)＝0，(＋)＝1，(卅)＝2，(卅)＝3と点数化し，各項目について点数を総計し比較検討した(写真5)．

第1項 組織連続性

腸管は，粘膜，粘膜筋層，粘膜下層，固有筋層，漿膜の5層から形成されているため，各層における組織連続性を評価した．各層最高の(卅)の評価であれば，最高計数は15となり，計数が高い程組織連続性が良好ということになる．

1層縫合における対照群の計数は，(図11)3日＝1.5，5日＝4，7日＝5，14日＝7.3，21日＝9.2，合計26.5となつている．

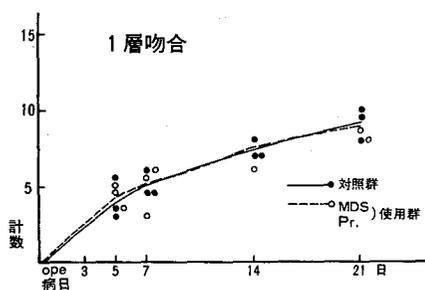


図11 組織連続性

1層縫合におけるPr.，M.D.S. 併用群の計数は，3日＝0，5日＝4.3，7日＝4.8，14日＝7.5，21日＝9.0，合計25.6であり，対照群との差は認められない．

2層縫合における対照群の計数は，(図12)3日＝0，5日＝2.3，7日＝3.2，14日＝6.3，21日＝8.2，合計20.0となつている．

2層縫合におけるPr.，M.D.S. 併用群の計数

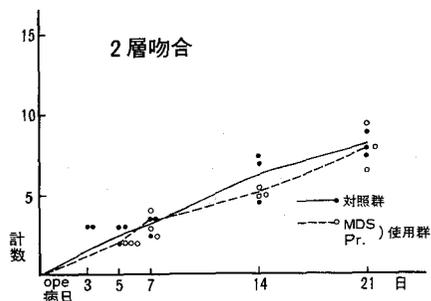


図12 組織連続性

は，3日＝0，5日＝2.0，7日＝3.5，14日＝5.2，21日＝8.0，合計18.7と両群の差は殆ど認められない．

1層縫合と2層縫合を対照群と比較してみると，(図11，12)，1層縫合は合計26.5で，2層縫合は合計20.0と，組織連続性における著明な計数の差がみられ，1層縫合が2層縫合に比してより良好な経過をとつているのが明確である．この両群の組織連続性の差を7日までに区切つてみると，1層縫合は，合計10.0で，2層縫合は合計5.5と，初期の創傷治癒時期に1層縫合の組織連続性が特にすぐれているのが理解できる．

各層別にみると，両縫合法ともに組織連続性の良好なのは，漿膜，粘膜下層，粘膜の順であり，粘膜筋層と固有筋層部の連続性は不良であつた．

第2項 炎症および循環障害

この項は，白血球，膿瘍，線維素，出血，浮腫の5項目に分け，その計数を合計し比較検討した．計数の合計が高い程，炎症および循環障害の程度が高度となるため，吻合部に対する影響は不良である．

1層縫合での対照群は(図13)，3日＝8.3，5日＝6.0，7日＝2.7，14日＝1.3，21日＝0，合計18.7であり，Pr.，M.D.S. 併用群では，3日＝9，5日＝6.2，7日＝3.0，14日＝1.3，21日＝0，合計19.5と両群の間に差は認められない．

2層縫合での対照は(図14)3日＝11.7，5日＝7.2，7日＝3.8，14日＝2.3，21日＝0，合計25.0であり，Pr.，M.D.S. 併用群は，3日＝10.0，5日＝8.0，7日＝4.5，14日＝2.2，21日

写真5 吻合部病理組織像

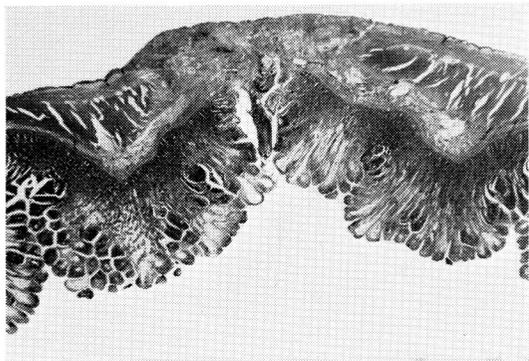


写真5-A 对照群の1層縫合（術後3日）
10×（H.E. 染色）

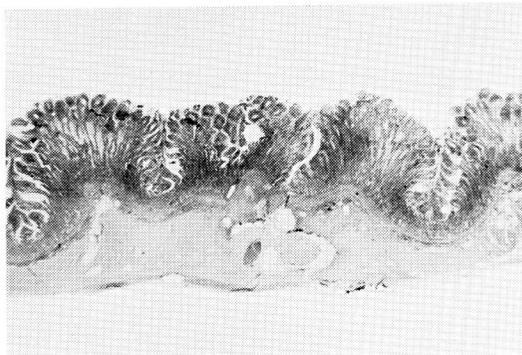


写真5-B 对照群の1層縫合（術後5日）
10×（H.E. 染色）

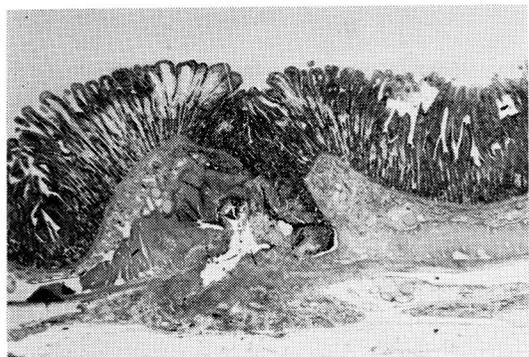


写真5-C 对照群の1層縫合（術後7日）
10×（H.E. 染色）

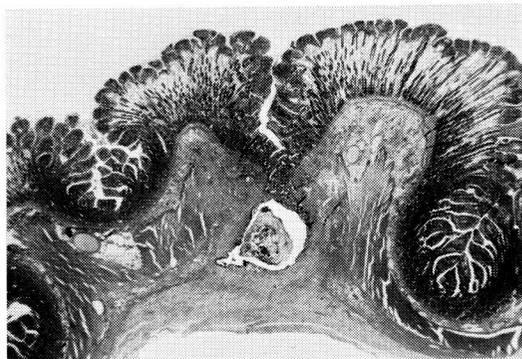


写真5-D 对照群の1層縫合（術後14日）
10×（H.E. 染色）

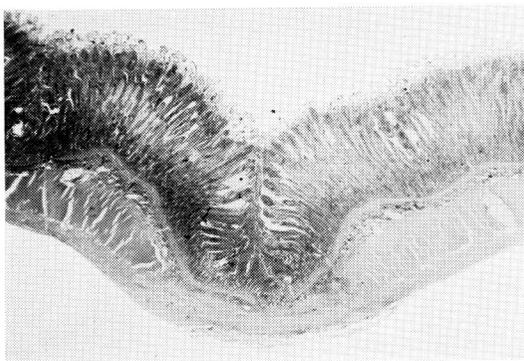


写真5-E 对照群の1層縫合（術後21日）10×（H.E. 染色）

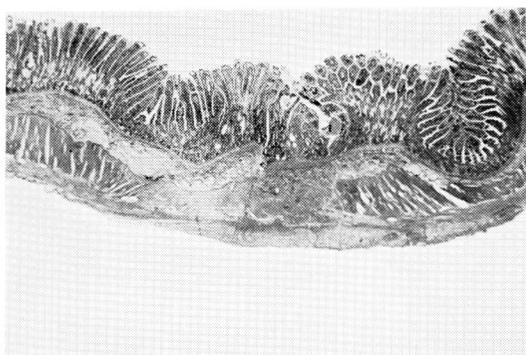


写真 5-a Pr. M.D.S. 併用群の1層縫合(術後
3日) 10× (H.E. 染色)

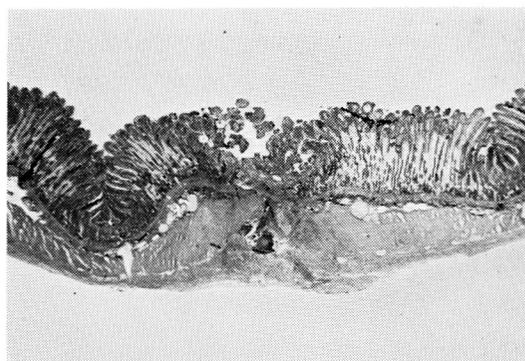


写真 5-b Pr. M.D.S. 併用群の1層縫合(術後
5日) 10× (H.E. 染色)

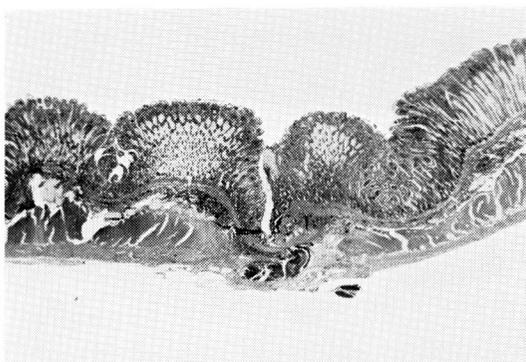


写真 5-c Pr. M.D.S. 併用群の1層縫合(術後
7日) 10× (H.E. 染色)

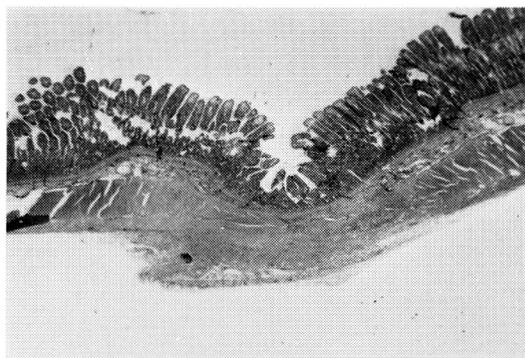


写真 5-d Pr. M.D.S. 併用群の1層縫合(術後
14日) 10× (H.E. 染色)

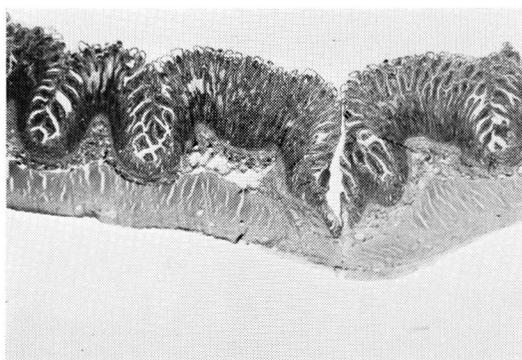


写真 5-e Pr. Pr. M.D.S. 併用群の1層縫合(術後21日)
10× (H.E. 染色)

写真6 吻合部 Microangiography 像

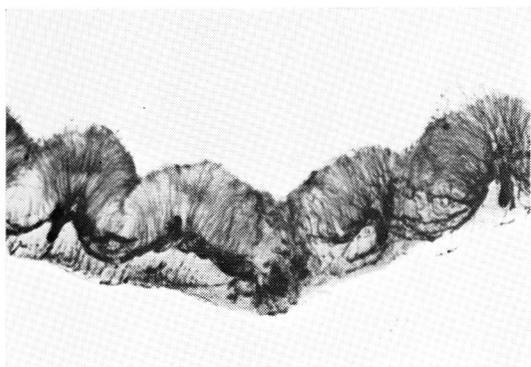


写真6-A 对照群1層縫合術後3日(断面像)

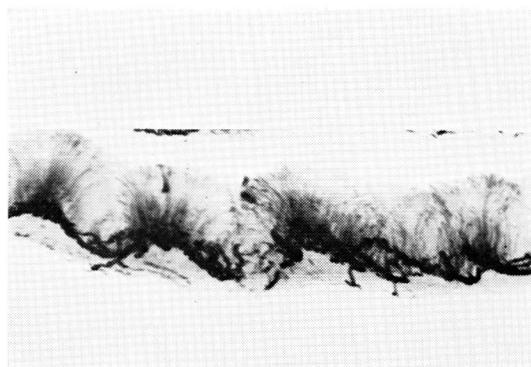


写真6-B 对照群1層縫合術後5日(断面像)



写真6-C 对照群1層縫合術後7日(断面像)

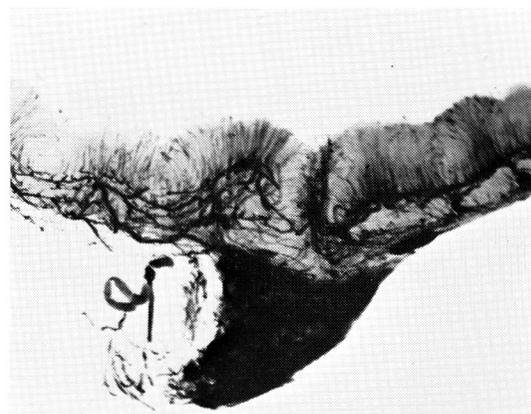


写真6-D 6D对照群1層縫合術後14日(断面像)



写真6-E 对照群1層縫合術後21日(断面像)

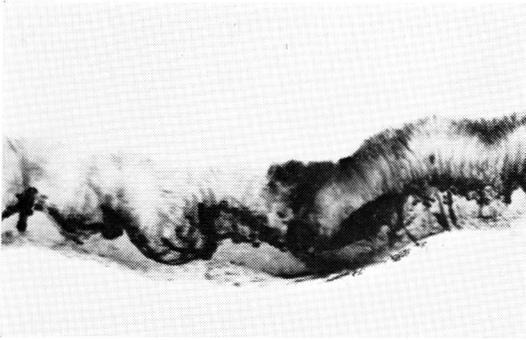


写真 6-A' Pr. M.D.S. 併用群 1 層縫合術後 3 日
(断面像)

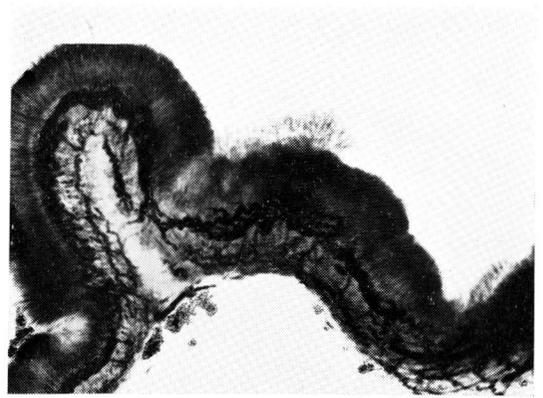


写真 6-B' Pr. M.D.S. 併用群 1 層縫合術後 5 日
(断面像)

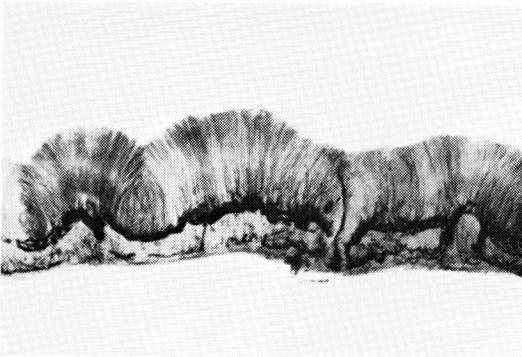


写真 6-C' Pr. M.D.S. 併用群 1 層縫合術後 7 日
(断面像)

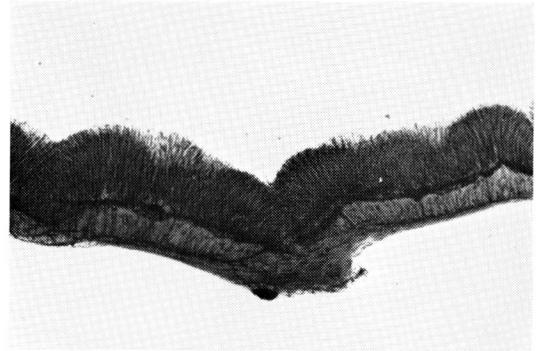


写真 6-D' Pr. M.D.S. 併用群 1 層縫合術後 14 日
(断面像)

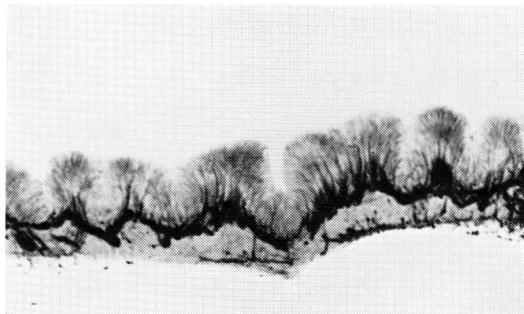


写真 6-E' Pr. M.D.S. 併用群 1 層縫合術後 21 日 (断面像)

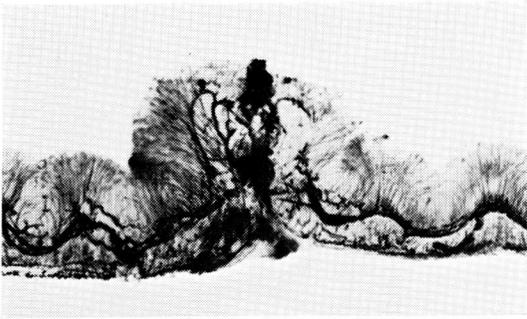


写真 6-a 对照群 2層縫合術後 3日(断面像)



写真 6-b 对照群 2層縫合術後 5日(断面像)

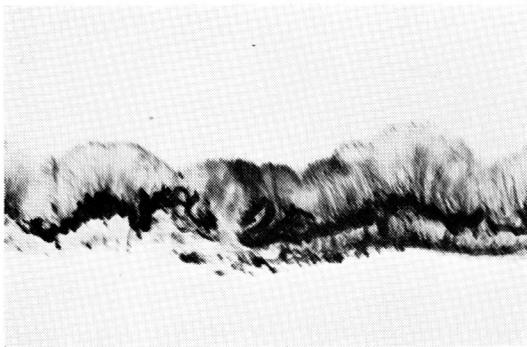


写真 6-c 对照群 2層縫合術後 7日(断面像)



写真 6-d 对照群 2層縫合術後 14日(断面像)

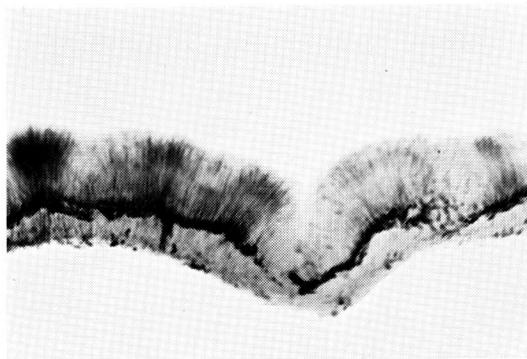


写真 6-e 对照群 2層縫合術後 21日(断面像)

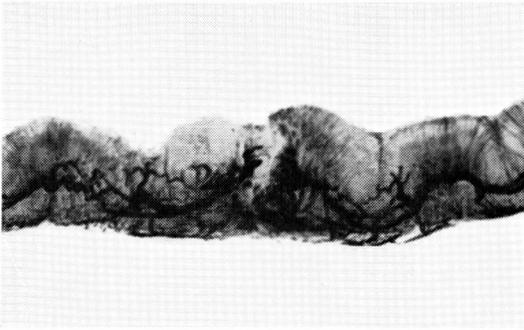


写真 6-a' Pr. M.D.S. 併用群 2層縫合術後 3日
(断面像)

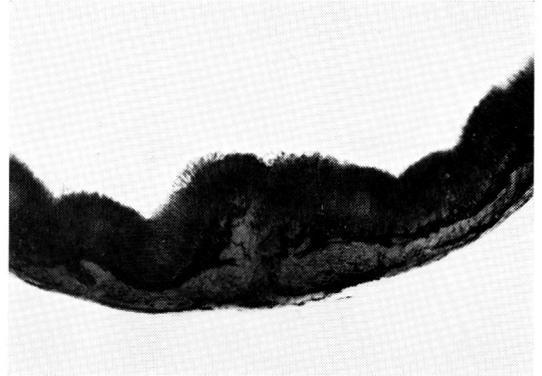


写真 6-b' Pr. M.D.S. 併用群 2層縫合術後 5日
(断面像)

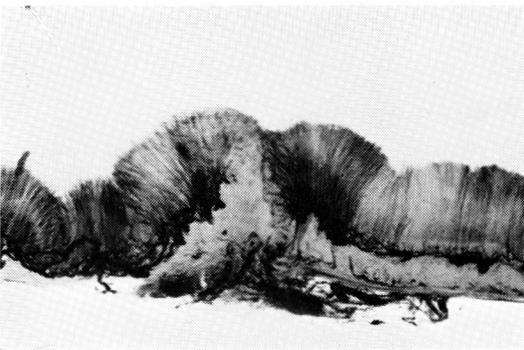


写真 6-c' Pr. M.D.S. 併用群 2層縫合術後 7日
(断面像)

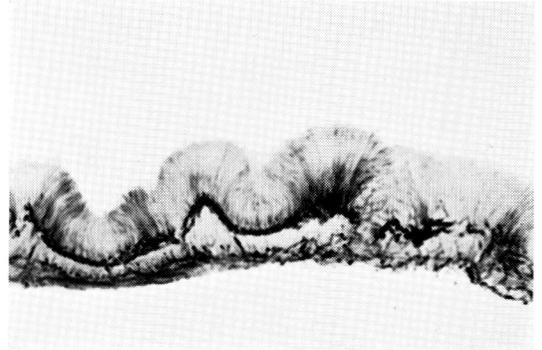


写真 6-d' Pr. M.D.S. 併用群 2層縫合術後 14日
(断面像)



写真 6-e' Pr. M.D.S. 併用群 2層縫合術後 21日 (断面像)

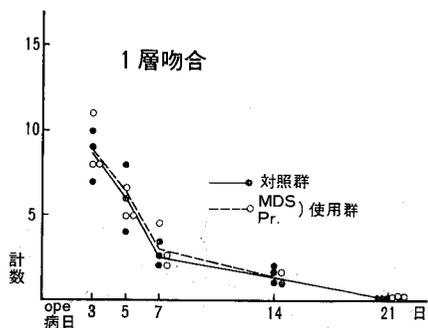


図13 炎症および循環障害

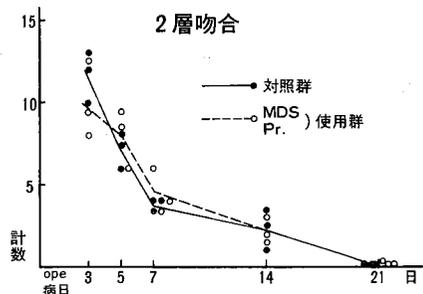


図14 炎症および循環障害

= 0, 合計24.7と両群の間に差は認められない。

対照群における, 1層縫合と2層縫合を比較してみると, 1層縫合の合計は18.7であり, 2層縫合の合計は25.0と, 両縫合法の計数に6.3の差が認められた。これは, 2層縫合に比して1層縫合では血行が保存されるので, 縫合部に対する障害の改善がより早いと理解できる。全体としてみると, 対照群, Pr., M.D.S. 併用群ともに3日目に計数が最高で, 徐々に下降し, 21日では全例0になる。

第3項 肉芽形成

この項は, 巨細胞, リンパ球, 形質細胞, 線維芽細胞, 組織球と5項目に細目化し, これらの計数の変動により肉芽形成状況を比較検討する。計数がいつまでも高値を続ける場合, 吻合部に与える影響は不良である。

1層縫合での対照群は, (図15) 3日=2, 5日=5, 7日=3.5, 14日=3.5, 21日=2, 合計16であり, Pr., M.D.S. 併用群では, 3日=1.5, 5日=5.0, 7日=3.0, 14日=1.5, 21日=1.5,

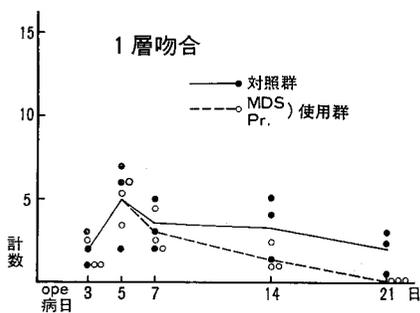


図15 肉芽形成

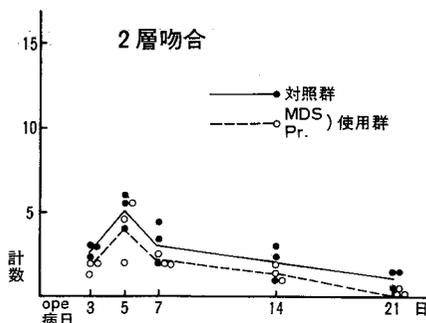


図16 肉芽形成

合計11.0であつた。

2層縫合での対照群は, (図16) 3日=2.8, 5日=5.2, 7日=3.0, 14日=2.2, 21日=1.2, 合計14.4であり, Pr., M.D.S. 併用群では, 3日=1.8, 5日=4, 7日=2.0, 14日=1.5, 21日=0.1, 合計9.4であり, 1層縫合, 2層縫合ともに Pr., M.D.S. 併用群は, 線維芽細胞抑制のため, 肉芽増成がおさえられるので, 計数が対照群に比して低値であるが, 肉芽形成時期には両群ともに差は認められない。

対照群での1層縫合と2層縫合の比較では, (図15, 16) 1層縫合の合計16, 2層縫合の合計14.4と, 殆ど差を示さない。

第3節 吻合部微細血管像

Microangiography を用いて, 吻合部血管系の経時的变化を, avascular area の有無, 粘膜下浮腫の有無, 粘膜下血管網の蛇行および拡張, vascular communication の有無などを中心に比較検討した(写真6)。

1) 対照群と, Pr., M.D.S. 併用群の1層縫合

の比較

術後3日目の対照群の血管像は、(写真6—A) avascular area が見られ、血管拡張や蛇行もみられる。粘膜下浮腫も強く、vascular communication もみられない。

Pr. M.D.S. 併用群(写真6—A')との差異は、認められない。

術後5日目の対照群の血管像は、(写真6—B) avascular area もほぼなくなり、血管拡張や蛇行がいく分改善され、粘膜下浮腫も軽減し、粘膜血管、漿膜下血管に vascular communication が見られ始まる。

Pr. M.D.S. 併用群に、(写真6—B') や vascular communication が強く見られる。術後7日目の対照群の血管像は(写真6—C) avascular area はほぼ消失し、血管拡張や蛇行が改善され、粘膜下浮腫もなくなり、瘢痕血管が粘膜下層を中心にみられ、vascular communication がかなり発達してくる。

Pr. M.D.S. 併用群(写真6—C')との差は認められない。

術後14日目の対照群の血管像は、(写真6—D) avascular area, 粘膜下浮腫, 血管の蛇行並びに拡張は完全に消失し、瘢痕血管もより確かとなり、粘膜下血管網、固有筋層血管の vascular communication も確実にみられてくる。

Pr., M.D.S. 併用群(写真6—D')との差異は認められない。

術後21日目の対照群の血管像では、(写真6—E) 血管網が非常に発達してくるために血管系の vascular communication が完成に近づく。

Pr. M.D.S. 併用群(写真6—E')との差異は認められない。

2) 対照群と Pr. M.D.S. 併用群との2層縫合の比較

avascular area の有無、粘膜下浮腫の有無、粘膜下血管網の蛇行および拡張、vascular communication の有無ともに、1層縫合同様に両群における吻合部微細血管像の経時的変化に差異は認められなかつた。

3) 対照群における1層縫合と2層縫合との比較

術後3日目では、1層縫合(写真6—A)に比して、2層縫合(写真6—a)では、接合部に広い avascular area が見られ、Extravasation が多くみられる。

術後5日目では、1層縫合(写真6—B)では、浮腫が軽減し vascular communication もみられているが、2層縫合では、(写真6—b)なお、avascular area が見られ、vascular communication は存在しない。

術後7日目では、1層縫合(写真6—C)では、avascular area がほぼ消失し vascular communication がかなり発達してくるが、2層縫合(写真6—c)では、avascular area が広範囲にみられ、vascular communication は乏しい。吻合部の内腔にむかう盛り上がりが見られる。

術後14日目では、1層縫合(写真6—D)では、avascular area は消失し、粘膜下血管網、固有筋層血管の vascular communication も確実にみられてくる。一方、2層縫合では、(写真6—d) 粘膜血管、漿膜血管の vascular communication はみられるが、粘膜下血管網および固有筋層血管の vascular communication はみられず、avascular area もまだ存在する。

術後21日目では、1層縫合(写真6—E)では、吻合部位判別が困難なほどになるが、2層縫合(写真6—e)、では、まだ avascular area が存在する。

微細血管像における経時的変化の比較では、対照群、Pr., M.D.S. 併用群ともに差は認められなかつた。対照群における1層縫合、2層縫合の比較では、循環障害、血管新生の面で著しく差を認め、1層縫合がすぐれていた。

第4節 吻合部の耐圧性

血圧計を用いて腸管をふくらまし、吻合部より空気のもれ始まる最初の圧を測定した。圧が250 mmHg 以上になると、正常漿膜に亀裂が生じてくるため250 mmHg 以上の測定は不可能となる。

1層縫合の(図17)対照群では、3日183.3mm

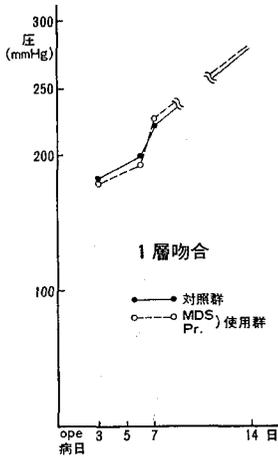


図17 耐圧性

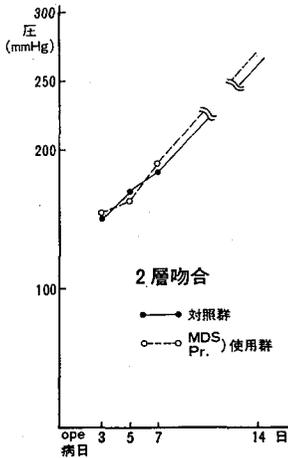


図18 耐圧性

Hg, 5日200mmHg, 7日225mmHg, 14日, 21日250mmHg以上であり, Pr., M.D.S. 併用群では, 3日180mmHg, 5日195mmHg, 7日228mmHg, 14日, 21日250mmHg以上で, 両群の1層縫合に差は認められない。

2層縫合の(図18)対照群では, 3日150mmHg, 5日170mmHg, 7日185mmHg, 14日, 21日250mmHg以上であり, Pr., M.D.S. 併用群では, 3日155mmHg, 5日165mmHg, 7日190mmHg, 14日, 21日, 250mmHg以上となり, 2層縫合の両群に差は認められない。

1層縫合と2層縫合を対照群の成績と比較して

みると(図17, 18), 7日目までは明らかに1層縫合がすぐれていた。14日以後では, 差は認められなかった。

第4章 第II編の総括

腸管癒着防止法として効果を認めた。Pr., M.D.S. 併用が全身のおよび, 腸管吻合部局所に与える影響について検討し, 次の結果を得た。

(1) 臨床検査所見(血色素量, 血清蛋白量, 血小板数, 出血時間, 凝固時間)では, 両群の間に差異は認められず, Pr., M.D.S. 併用による全身的影響はないものと結論できる。

(2) 吻合部病理学的所見では, 対照群, Pr., M.D.S. 併用群ともに, 組織連続性, 炎症および循環障害の点については, 差は認められなかった。肉芽形成の計数上では, わずかに差が認められたが, これは, Pr., M.D.S. 併用による線維芽細胞抑制効果のためと解釈される。

対照群における1層縫合と2層縫合との比較では, 組織連続性, 炎症および循環障害について, 1層縫合が明らかに良好であった。

(3) Microangiographyによる吻合部微細血管像の検索では, 対照群, Pr., M.D.S. 併用群の間に, 1層縫合, 2層縫合ともに差は認められなかった。

対照群の1層縫合と2層縫合との比較では, 循環障害, 血管新生の各で1層縫合が明らかにすぐれていた。

(4) 吻合部耐圧性については, 対照群, Pr., M.D.S. 併用群の間に1層縫合, 2層縫合ともに差は認められなかった。

対照群での1層縫合と2層縫合との比較では, 明らかに1層縫合が良好であった。

以上の結果より, 腸管癒着防止の目的で使用したPr., M.D.S.の二剤併用は, 上記使用量では, 全身的影響および腸管吻合部の創傷治療機転に対して, 何ら悪影響を及ぼさないことが判明した。

第5章 考按, 総括

術後の腸管癒着は, 腸管の通過障害をきたし重篤な腸閉塞症に発展することも希ではないために, 古くから多くの関心がよせられてきた。

綿貫⁹⁾によれば、腸閉塞症114例中、術後腸閉塞は78例(68%)で、癒着がその原因となっているものは71例(62%)と述べており、田北⁹⁾の全国集計では、癒着2,798例中、手術が原因のものは2,286例(82.07%)と報告しており、手術操作には常に術後の腸癒着を考慮すべきであろう。

炎症理論を基にした癒着の発生機序は、腸癒着はまず、腹膜、漿膜の損傷にはじまるが、その原因として機械的刺激^{20) 21) 22)}、化学的刺激^{25) ~ 32)}、異物^{10) ~ 14)}、細菌感染^{15) 16)}、血液の貯溜^{12) 14) 17)}、空気および乾燥^{17) 18) 19)}、組織の欠損^{20) 21) 22)}、局所の貧血²³⁾、焼灼²⁴⁾、抗原抗体反応などが、単独あるいは、これらの組合せにより、漿膜面から滲出がおこる、滲出液中のフィブリノーゲンが血液凝固と同様の機転でフィブリンとなり、相接する面が膠着し、その中に線維芽細胞がはいり込んで、膠原線維が発現し、緒維性癒着へと移行するという Wegner²⁵⁾ の漿膜重視説以来一致した意見である。

Wegner²⁵⁾ は、2カ所以上の腹膜に損傷部位が存在する時に、上記の機転で癒着に移行すると述べており、Graser²⁶⁾ は腹膜内被細胞の生活力が減弱して、線維素の析出がおこり、細胞は壊死となり、この線維素面が相接することによる腹膜の膠着がおこり、次第に器質化して癒着に移行すると述べており、両者共に漿膜面を重視した点で一致している。

これに対し、春山²⁸⁾は、病理学的検索より漿膜のみの変化では癒着は発生せず、粘膜下層に滲出した浮腫液が粘着剤の役割をはたすと述べておる、小田³³⁾は腸壁各層の研究で、漿膜には線維素析出阻止作用物質が存在し、漿膜下組織、筋層には線維素析出促進作用物質が存在し、漿膜の線維素析出阻止作用よりも、漿膜下の線維素析出促進作用の方がより強力であるため、漿膜下組織、筋層に損傷が及ぶと線維素析出を促進すると報告している。橋爪³⁴⁾は、漿膜の傷害は必要であるが、漿膜下組織までの損傷では線維素性膠着のみで、線維素性癒着発生まで至らず、筋層まで及ぶ損傷のときに線維素性癒着まで発展すると述べてお

り、漿膜面のみではなく、漿膜下組織、筋層を重視している点で三者とも一致している。

一方、電子顕微鏡学的検索からみた癒着発生機序で安本³⁵⁾は、正常腸管の漿膜付近は、漿膜表面には多数の Microvilli を有する漿膜上皮細胞が1層に連なつて存在し、その内側には、構造不明瞭な薄い漿膜固有層があり、その内側には筋細胞が規則正しく配列して、筋組織へと移行している。ところが漿膜面に癒着起因操作を行なつた直後には、3~6時間目頃に、大型の未分化な間葉性細胞が出現し、その一部は、腹腔内に遊出し崩壊するとともに、両側の漿膜菌胞より多数の突起様物質がのび、その突起の中へ線維芽細胞と膠原線維ができ、膠着より癒着へと発展すると述べている。

また、結合織面よる見た癒着発生次序について、早坂³⁶⁾、脇坂ら³⁷⁾は、酸性粘液多糖体が癒着発生過程における線維形成に重要な役割を果たすものと考え、酸性粘液多糖体の主成分であるヒアルロン酸および、膠原線維の構成々分の Hydroxyproline の推移を調べ、3~12時間頃に癒着の発生母地が完成され、12~24時間頃に組織化が盛んになると報告している。

腸管癒着の発生原因や発生機序は、上述の如く極めて多岐にわたっているため、非常に多くの癒着防止対策が報告されている。現在まで行なわれてきた癒着防止法には、

(i) 線維素溶解剤および、締維素析出阻止剤を使用し、癒着部に生ずる線維素に直接作用させて癒着を防止しようとする方法トリプシン^{38) 39)}、キモトリプシン⁴¹⁾、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼ^{40) 42) 43) 44)}、コンドロイチン硫酸⁴⁵⁾、フィブリノリジン⁴⁶⁾、ヒアルウロニダーゼ⁴⁷⁾、尿素^{48) 49)}、胎盤漿⁵⁰⁾、ユクトール⁵¹⁾、アドナ⁸¹⁾。

(ii) 器質化線維性癒着防止法

ナイトロミン^{52) 53) 54)}、アゼン⁵⁵⁾、カルチノフィリン⁵⁶⁾、ACTH、プレドニソロン^{57) ~ 61)}、腹部X線照射⁶²⁾、

(iii) 血液凝固阻止剤

血液凝固と同様の機序で、フィブリノーゲンがフィブリンとなる、線維素性膠着を生じ、次第に線維性癒着へと移行するため、この途中をブロックする事により癒着への進展を予防しようとする方法である。

ヘパリン⁶³⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾、クエン酸ソーダ⁶⁶⁾⁶⁷⁾、ヒルジン、ヂクマロール⁶⁸⁾。

(iv) 液体あるいは気体を腹腔内に注入し、腸管相互の接着を防ぐ方法。

ポリビニールピロルドン溶液⁶⁹⁾⁷⁰⁾、大量生理的食塩水の腹腔内注入並びに皮下注射⁷¹⁾、羊水⁷²⁾、1%アルギン酸ソーダブドウ糖溶液⁶⁹⁾、酸素ガス注入。

(v) 粘滑剤を創面に塗布することにより、腸管と腹膜間の接着を防ぎ、創面被覆により内被細胞の治癒を促す。

10%アルミニウム椿油懸濁液⁷³⁾、アラビヤゴム⁷⁴⁾、ラノリン⁷⁵⁾、油性ペニシリン⁴³⁾、アルミニウムモノステアレート加7%水酸化椿油懸濁液⁷⁶⁾⁷⁷⁾、シリコン液⁷⁸⁾。

その他、ワゼリン、カンフルオレフ油、流動パラフィン、オリーブ油、牛乳、寒天、モルオドル。

(vi) 膜様物による腹膜創面の被覆法

人羊膜⁶⁰⁾、ゼラチン、スポンジ膜⁶⁰⁾、アルギン酸ソーダ⁶⁰⁾、その他ゴム囊、大網膜、筋膜、絹布、シリコン膜、金箔などがある。

(vii) 腸蠕動運動促進剤

フィゾスチグミン⁷⁹⁾、アリナミン⁸⁰⁾。

(viii) その他

腹部マッサージ⁸²⁾、早期離床、熱気浴、手術方法の改善。

上記の如く、様々な癒着防止法が試みられているが、癒着発生機序が現在においても全て明らかにされていないため、決定的な癒着防止策は見出されていないのが現状である。そこで著者は、いまだ報告をみない副腎皮質ホルモン、Dextran Sulfate との併用を試みた。

副腎皮質ホルモンの腸管癒着初期における抗性、線維芽細胞抑制作用および、M.D.S. の血液

凝固阻止作用との併用で癒着防止効果を期待した。

前述第I編の *in vitro* の実験では、Pr. 単独使用のL細胞増殖抑制最小有効濃度は、ほぼ25 γ /mlであり、M.D.S. 単独使用のL細胞増殖抑制最小有効濃度はほぼ30 γ /mlであつた。

Pr. 単独使用群と M.D.S. 単独使用群との比較では、いく分 Pr. に強いL細胞抑制効果がみられた。Pr. 25 γ /ml, M.D.S. 30 γ /ml 併用群では、L細胞増殖抑制効果が、Pr. 単独使用群, M.D.S. 単独使用群に比して大であり、相乗効果をうかがわせた。

in vivo の実験では、肉眼的所見で、抗炎症性、癒着形成の両面ともに、7)群 (Pr. 2mg/kg, M.D.S. 100mg/kg 腹腔注入+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群の) の1週後の剖検では、全く認めず優れていた。

病理組織学的所見においても、7)群の1週後は、漿膜面は新しい漿膜細胞で覆われ、肉芽形成の完成を認め、線維形成も少なく、他群より優れていた。

手術と線溶活性との関連については、多くの報告がみられる^{83)84)86)~90)}。著者の実験では、健常ウサギのフィブリノーゲン値は平均約250mg/dlであり、1)群(対照群)では、術後72時間で700mg/dl以上に上昇し、1週後術前値に復する。5), 6)群ともに48~72時間で500mg/dl前後に上昇し、以後術前値に復している。1)群との比較では明らかに増量傾向が少なく、速やかな正常値への復帰が見られており、とくに7)群では殆ど線溶能の低下を認めておらず、肉眼的、組織的所見と平行していた。阿部⁹⁰⁾は、フィブリノーゲンの増減には、多数の要因が関与しているが、これを単純に創傷治癒に対応する消費、産生の結果としてみるのは、創傷治癒経過をうかがう一つの検査法であろうと述べている。

腸管癒着研究における難点は、開腹を待たずにいかにしてそれを察知しうるか、その客観的比較が困難な点にある。著者は、血清フィブリノーゲンの術後の動態に着目し、これを測定することが、

癒着形成状況の予知、およびその予防における簡便な一指針として意義があろうと考える。

Adamson ら⁹¹⁾は、創傷治癒を生化学的にとらえ、コラーゲンの指標として Hydroxyproline を測定している。著者は、癒着形成を創傷治癒の一面としてながめる事により Hydroxyproline を測定した。損傷部位の Hydroxyproline 量は、24時間、48時間、72時間、1週ともに5)、6)群に比して7)群が高値であつた。この7)群が高値なのは、損傷部位の肉眼的治癒速度に比例するものと解釈される。但し1)群の Hydroxyproline が高いのは、同部の治癒機転が他群の治癒過程より著明であり、癒着も大であるため、線維芽細胞の増殖が他群より著明である事に関係しているものと考えられる。

癒着周辺部の Hydroxyproline 量は、1)群で最高値(23.3 γ /ml)であり、7)群で最少(15.0 γ /ml)で肉眼的所見と一致する。

山口ら⁹²⁾の実験にみられる如く、腸管膠原蛋白 Hydroxyproline 量と血清フィブリノーゲンの動態は、ほぼ平行関係にあると述べており、著者の動物実験からも、癒着形成程度とこれらの定量値がきわめて平行しうることを確認した。

腸管癒着が外科的侵襲に対する生体の生理的防禦反応であるため、癒着防止法が全身の悪影響を生体に与え、吻合部創傷治癒を遅らせるのではないだろうか？という疑問が残る。そこで著者は、雑種成犬を用いて腸吻合を作成し、Pr., M.D.S. 併用の全身に与える影響および腸管吻合部局所に及ぼす影響について検討してみた。

腸吻合法にも種々の術式があるが、一般に広く用いられている Lembert⁹³⁾の確立した縫合法である Albert-Lembert 縫合を2層縫合の術式とし、他方1層縫合は Halsted⁹⁴⁾提唱以来の粘膜下層を重視した Gambee 縫合⁷⁾で実験を行なつた。

臨床検査所見では、Pr., M.D.S. 併用群と対照群の間にはまったく差異は認められず、Pr., M.D.S. 併用の短期投与による全身的影響は全く認められなかつた。

局所的には、吻合部病理組織、吻合部微細血管

像、吻合部耐圧性を比較した。病理学的差異を相対的に計数化して比較したが、組織連続性、炎症および循環障害では、両群の差は認められなかつたが、肉芽形成の計数上でわずかに対照群の計数が高かつた。これは、Pr. M.D.S. の線維芽細胞抑制作用が計数上に反映されたためであろうと考えられる。

対照群の1層縫合と2層縫合の比較では、組織連続性、炎症および循環障害については、1層縫合が非常に良好であつた。この実験結果は、阿部⁹⁰⁾、浅野ら⁹⁴⁾の報告と一致している。吻合部の微細血管像を Microangiography を用いて検討すると、両群の間に殆ど差は認められなかつた。対照群の1層縫合と2層縫合との比較では、avascular area の有無、粘膜下浮腫の有無、粘膜下血管網の蛇行、拡張、vascular communication の有無ともに、経時的变化では、浅野ら⁹⁴⁾、北島⁹⁵⁾の報告のごとく、1層縫合が明らかにすぐれていた。

吻合部耐圧性については、3日、5日、7日ともに、両群との間に差異は認められなかつた。杉町⁹⁶⁾の実験によると、副腎皮質ホルモン 2mg/kg/日、を雑種成犬に術前7日間投与、腸管吻合作製後6日間同量を筋注した結果では、吻合部耐圧力が明らかに低下したと述べている。著者の実験では、副腎皮質ホルモン 1mg/kg/日、4日間の少量短期であるため、創傷治癒機転に障害を及ぼさず、耐圧性に差がなかつたのではないかと解釈できる。

対照の1層縫合と2層縫合の比較では、3日目の1層縫合183.3mmHg、2層縫合150mmHg、5日目の1層縫合200mmHg、2層縫合170mmHg、7日目の1層縫合225mmHg、2層縫合185mmHg、と、7日目までは、1層縫合が明らかに良好な成績を示している。耐圧性に関して1層縫合が2層縫合よりすぐれているという点について奇異な感じをうけるが、浅野は⁹⁶⁾、吻合部の支持力は、吻合初期においては縫合糸による物理的な支持力であり、糸の抗張力、組織力がすべてである。この時期に吻合部に圧や緊張が加わると、Albert-

Lembert 吻合においては、まず Lembert の漿筋縫合 (sero-muscular suture) のみに負荷がかかり、これが破綻した後 Albert 全層縫合に張力が加わる。すなわち、縫合は2層であつても、両者の合計した支持力とはならない。漿筋縫合は全層に縫合されておらず、全層縫合より抗張力に劣る。また、Albert 全層縫合は、漿筋縫合の破綻の影響で支持力の低下をきたし、この結果 Gambee 吻合の方が耐圧性にまさるのは当然であると述べており、著者の実験結果と一致している。

上記実験結果より、Pr., M.D.S. 併用は、腸管吻合部局所に対して何ら悪影響を及ぼさないものと結論できる。

著者は、副腎皮質ホルモン (Pr.)、線溶酵素剤 (M.D.S.) による滲出過程における抗炎症作用、および線維素析出、線維形成過程での線維芽細胞の過剰な増殖抑制、および線溶能の昂進によるフィブリンの抑制などを目的として、実験的研究を実施した。その結果、二剤併用による強い癒着防止効果、全身および吻合部局所に対する安全性を認め、臨床例にも応用し効果をおさめている。

腸管癒着は、外科医にとつて避けられないものであり、癒着防止法としては、薬剤のみならず愛護の手術操作こそ肝要であり、術後の血清蛋白、電解質平衡に基づく腸管麻痺の改善、早期離床、心身医学的方面をも考慮に入れて治療に努むべきであろう。

第6章 結 語

副腎皮質ホルモン剤、線溶酵素剤併用の術後腸管癒着防止効果を検討する目的で、in vitro では、CH₃ マウス線維芽細胞由来のL株細胞を用い、細胞培養によりL細胞増殖抑制効果を検討し、in vivo では成熟ウサギ40頭を用いて、二剤併用の腸管癒着防止効果を検討した。また雑種成犬60頭を使用し、二剤併用が全身に及ぼす影響、腸管吻合部局所に対する影響、吻合部の1層縫合、2層縫合との比較を行い、次の結論を得た。

(I) 癒着防止実験。

(1) 副腎皮質ホルモン (Pr.) のL細胞増殖抑制最小有効濃度は25 γ /ml であり、M.D.S. は、

30 γ /ml であつた。

(2) Pr., M.D.S. の二剤併用は、Pr. 単独、M.D.S. 単独使用に比して、L細胞増殖抑制効果が大きであつた。

(3) Pr. 2mg/kg, M.D.S. 100mg/kg 併用腹腔内注入、+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群は、肉眼的、組織学的所見で抗炎症効果、癒着防止効果ともに他群に比して大きであつた。

(4) Pr. 2mg/kg, M.D.S. 100mg/kg 併用腹腔内注入、+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群は、フィブリンノーゲン動態で線溶能の低下を認めなかつた。

(5) 癒着周辺部位の1週後の Hydroxyproline 量は、対照群で最高値であり、Pr. 2mg/kg, M.D.S. 100mg/kg 併用腹腔内注入、+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群で、最低値であり、肉眼的所見と同様癒着程度の小範囲である事を示していた。

損傷部 (癒着部) の Hydroxyproline 量は、Pr. 2mg/kg, M.D.S. 100mg/kg 併用腹腔内注入、+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群が、Pr. 2mg/kg 腹腔内注入+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群、および M.D.S. 100mg/kg 腹腔内注入+Pr. 1mg/kg, M.D.S. 50mg/kg 連日3日間静注併用群に比して高値を示すのは、肉眼的治癒過程の速度に比例すると解釈された。但し癒着操作のみの対照群で Hydroxyproline 量が高いのは、同部の治癒機転が、他群の治癒過程より著明であり、なお癒着も大であるため、線維芽細胞の増殖が他群より著明であることに関係するものと考えられた。

(II) 全身および腸管吻合部に与える影響について。

(1) 臨床検査所見 (血色素量、血清総蛋白量、血小板数、出血時間、凝固時間) では、対照群と Pr., M.D.S. 併用群との間に差は認められず、二剤併用の全身的影響は認められない。

(2) 吻合部病理組織所見では、組織連続性、炎症および循環障害での対照群との差異は認めら

れなかつた（1層縫合，2層縫合ともに）。

肉芽形成の面では，Pr.，M.D.S. 併用による線維芽細胞増殖抑制のため，わずかに対照群の計数が高かつた（1層縫合，2層縫合ともに）。

対照群の1層縫合と2層縫合との比較では，組織連続性，炎症および循環障害について，1層縫合が良好であつた。

（3）吻合部微細血管像については，対照群との間に経時的变化の差は認められなかつた（1層縫合，2層縫合ともに）。

対照群における1層縫合と2層縫合の比較では，循環障害，血管新生の面で著るしく1層縫合がすぐれていた。

（4）吻合部耐圧性については，対照群との間に差はみられなかつた（1層縫合，2層縫合ともに）。

対照群での1層縫合と2層縫合との比較では，明らかに1層縫合が良好であつた。

以上の成績より，副腎皮質ホルモン（Pr.）と線溶酵素剤（M.D.S.）併用による腸管癒着防止法は，癒着防止効果が強力で，全身的影響がなく，腸管吻合部に対して創傷治癒遅延を来さないため，安全に臨床応用可能である点などより，有力な腸管癒着防止法の一つであると確信する。

稿を終るに臨み，ご指導ご校閲いただいた恩師坪井重雄教授に深謝申しあげるとともに，病理学的検索にご指導ご協力いただいた，大学第1病理学教室，今井三喜教授，武石詢教授に厚く御礼申し上げます。また，本研究に直接ご指導，ご協力いただいた梶原哲郎教授，阿部恭恒講師，鎌田哲郎講師，芳賀駿介助手，西田勝元研究員に心から感謝致します。

（本論文の要旨は，昭和47年4月，第72回日本外科学会総会，昭和47年10月，第34回日本臨床外科学会総会において発表した）。

参考文献

- 1) 脇坂順一・他：腸管癒着の発生ならびにその防止策。外科 28 (12) 1220~1230 (1966)
- 2) 脇坂順一・他：術後腸管癒着に関する問題。外科治療 24 (4) 397~407 (1971)
- 3) 田北周平・他：腸術後障害。外科治療 17 (6)

651~660 (1967)

- 4) 坪井重雄・他：癌化学療法の効果増強に関する研究。第30回日癌会総会記事 186~186 (1971)
- 5) 坪井重雄・他：抗癌剤に併用せる抗凝固剤の使用成績。第8回日本癌治療学会総会抄録集69頁 (1970)
- 6) Prockop, D.J. et al.: A specific method for the analysis of hydroxyproline in tissues and urine. Anal Biochem 1(3) 228~239 (1960)
- 7) Gambee, L.P.: A single-layer open intestinal anastomosis applicable to the small as well as the large intestine. West J Surg Obst Gynec 59(1) 1~5, (1951)
- 8) 綿貫 詰：術後性腹部愁訴の諸問題特に器質的問題を中心として。外科治療 19 (1) 46~53 (1968)
- 9) 田北周平：腸術後障害。外科治療 17 (6) 651~660 (1967)
- 10) Conolly, W.B. et al.: Factors influencing the incidence of intraperitoneal adhesions: An experimental study. Surgery 63(6) 976~979 (1968)
- 11) Jagelman, D.G. et al.: Strch and intraperitoneal adhesion formation. Brit. J Surg 60(2) 111~114 (1973)
- 12) Myllärniemi, H. et al.: The effect of glove powders and their constituents on adhesion and granuloma formation in the abdominal cavity of the rabbit. Acta Clin Scand 131(4) 312~318 (1966)
- 13) Saxén, L. et al.: Foreign material and postoperative adhesions. New Eng J Med 279(4) 200~202 (1968)
- 14) Schade, D.S. et al.: The pathogenesis of peritoneal adhesions, an ultrastructural study. Ann Surg 167(4) 500~510 (1968)
- 15) Iijima, N. et al.: Experimental studies on intra-abdominal adhesions. Postgraduate Med J 46(5) 278~282 (1970)
- 16) 飯島 登・他：腸管癒着の病態生理。外科 35 (11) 1162~1166 (1973)
- 17) Eskeland, G.: Prevention of experimental peritoneal adhesions in the rat by intraperitoneally administered corticosteroids. Acta Clin. Scand 125(1-2) 91~106 (1963)
- 18) Ryan, G.B. et al.: Postoperative peritoneal adhesion. A study of the mechanisms. Amer J Path 65(1) 117~147 (1971)
- 19) Storey, B.G. et al.: Factors influencing the incidence of postoperative abdominal adhesions: An experimental study. Aust NZ J Surg 40 388~390 (1971) [有馬栄徳・他：鹿児島医会誌 27 (3) 75~86 (1975) より引用]
- 20) Eskeland, G. et al.: The effect of prednisolone TBA on peritoneal absorption and exudation in rats subjected to a peritoneal trauma. Acta Chir. Scand 125(4) 337~345 (1963)
- 21) 脇坂順一・他：腸管（腹膜）癒着の予防。手術。

- 28 (3) 279~285 (1974)
- 22) Weibel, M.A. et al.: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A post-mortem study. *Amer J Surg* 126(3) 345~354 (1973)
- 23) Ellis, H. et al.: The aetiology of post-operative abdominal adhesions. An experimental study. *Brit J Surg* 50(7) 10~16 (1962)
- 24) Demboski, T.: Über die Ursache der peritonealen Adhäsionen nach chirurgischen Eingriffen mit Rücksicht auf die Frage des Ileus nach Laparotomien. *Arch Klin Chir* 37 745~765 (1899) [近 準一: 久留米医学会誌 31 (3) 255~280 (1968) より引用]
- 25) Wegner, G.: Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Ovariectomie. *Arch. Klin. Chir* 20(1) 51~145 (1876)
- 26) Graser, E.: Untersuchungen über die Fernverläufe bei der Verwachsung peritonealer Blätter. *Dtsch Z Chir* 27(5-6) 533~585 (1888)
- 27) Vogel, C.: Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der peritonealen Adhäsionen nach Laparotomie. *Dtsch Z Chir* 63(3-4) 296~369 (1902)
- 28) 春山広臣: 腸管癒着に関する研究. 日外会誌 54 (8) 658~666 (1953)
- 29) 菅野昌彰: サルファ剤抗生物質及び尿素等の腹腔内使用に関する実験的研究. 日外会誌 53(10) 743~754 (1952)
- 30) 鈴木 茂: ペニシリンの腹膜癒着に及ぼす影響. 外科 15 (1) 54~59 (1953)
- 31) 石川一策・他: 開腹手術時ホモスルファミン腹腔内使用について. 外科 14 (8) 430~433 (1952)
- 32) 西村孝四郎: ズルフォンアミド剤の胸腹膜腔局所使用に関する臨床的並びに実験的研究. 東医学会誌 57 (10) 819~872 (1943)
- 33) 小田礼次郎: 腸管組織の線維素析出促進作用に関する実験的研究. 日外会誌 59 (3) 435~445 (1957)
- 34) 橋爪 敬: 腸管癒着に関する実験的研究. 日外会誌 60 (4) 696~714 (1959)
- 35) 安本寿来: 腸管漿膜損傷の修復過程に関する電子顕微鏡学的研究. 久留米医誌 27 (4) 249~264 (1964)
- 36) 早坂 晃: 術後腸管癒着の諸問題. 外科治療 2 (4) 538~548 (1960)
- 37) 脇坂順一・他: 腸管癒着の発生機序. 外科診療 4 (7) 838~848 (1962)
- 38) 星川信・他: 結晶トリプシン剤「トリプシンの使用経験」臨床外科 9 (9) 680~682 (1954)
- 39) 栗田彰三・他: 結晶トリプシン剤の腹膜癒着防止に及ぼす影響. 日外会誌 56 (6) 803~804 (1955)
- 40) 田北周平: 術後腸管癒着の予防について. 治療 38 (10) 1123~1128 (1956)
- 41) 星子直行・他: イレウスについて外科診療. 4 (6) 849~858 (1962)
- 42) 阿部雅彦・他: 腸管癒着に関する実験的研究 北海道医学会誌 21 (1) 61~62 (1953)
- 43) 麻生 弘: 手術後腹腔内癒着に関する研究 外科宝函 22 (4) 310~320 (1953)
- 44) Luttwark, E.M.: Effect of streptokinase-streptodornase on peritoneal talc adhesions and granulomas. *Arch. Surg.* 68(1) 69~75 (1954)
- 45) 脇坂順一・他: コンドロイチン硫酸の優れた腹膜癒着防止法について 臨床外科 22 (2) 800~808 (1959) 腸管癒着の発生機序 外科診療 4 (6) 838~848 (1959)
- 46) Spagna, P.M. et al.: An experimental study of fibrinolysis in the prophylaxis of peritoneal adhesions. *Surg. Gynec. Obst.* 113(5) 547~550 (1961)
- 47) Craig, R.L. et al.: The effect of Hyaluronidase on experimental intestinal adhesion in the rat. *Amer. J. Surg.* 91(3) 369~371 (1956)
- 48) 木本誠二・他: 腹膜癒着防止の問題 臨床外科 4 (11) 557~566 (1949)
- 49) 松葉卓郎: 尿素的腹腔内使用について. 日外会誌 54 (11) 988~998 (1954)
- 50) 河瀬 修: 術後腹膜癒着に対する盤漿の影響 久留米医学会誌 19 (12) 2027~2050 (1956)
- 51) 窪田 孝: 腹膜癒着防止に関する研究 日外会誌 25 (8) 1296~1382 (1924)
- 52) 山田四郎: Nitrogen-mustard の局所的応用に関する研究 臨床外科 7 (4) 163~170 (1952)
- 53) 堀口誠三: ナイトロミンによる腹腔内癒着防止 外科 18 (2) 102~106 (1956)
- 54) 劉 四郎・他: 腹膜癒着防止法 日外会誌 56 (6) 804~804 (1955)
- 55) 時任純孝・他: Azan の腹腔内癒着防止に関する実験的研究 日外会誌 56 (9) 1248~1248 (1955)
- 56) 吉田利一: 抗生物質の局所使用と腹膜癒着の実験的研究 日外会誌 58 (4) 579~594 (1957)
- 57) 田北周平: 腹膜癒着防止を目的とする薬剤の検討 外科 25 (1) 21~26 (1953)
- 58) Schleinberg, S.R. et al.: Effect of cortisone and corticotrophin (ACTH) on intraabdominal adhesions. *Arch. Surg.* 63(4) 413~420 (1951)
- 59) 栗田彰三: 白鼠術後腹膜癒着防止に対する ACTH の効果 日外会誌 53 (7) 499~500 (1952)
- 60) 佐藤 讓: 腹腔内癒着防止に関する研究. 日外会誌 53 (7) 494~496 (1952)
- 61) Luttwark, E.M. et al.: Effect of fibrinolytic agents and corticosteroid hormones of peritoneal adhesion. *Arch. Surg.* 75(1) 96~101, (1957)
- 62) 青山徹蔵・他: 腹膜癒着防止に関する実験的研究 日外会誌 18 (1) 150~152 (1917)
- 63) 三木久雄・他: ヘパリンを以てせる腹膜癒着防止に就いて京府医誌. 14 (1) 9~24 (1935)
- 64) Massie, F.M.: heparin in the abdomen. *Ann. Surg.* 121(4) 508~517 (1945)

- 65) **Lehmen, E.P. et al.:** The prevention of peritoneal adhesion with heparin. *Ann. Surg.* 111(3) 427~435 (1940)
- 66) 保々輝雄: 腹膜癒着予防に関する実験的研究 *日新医学* 7 (1) 147~168 (1917)
- 67) **Pope, S.:** The prevention of peritoneal adhesions by the use of citrate solution *Ann. Surg.* 63(2) 205~207 (1916)
- 68) **Davidson, M.M.:** Systemic administration of heparin and dicumarol for post operative adhesion and experimental study. *Arch. Surg.* 59(2) 300~325 (1949)
- 69) 山中 元: 腹腔内癒着防止に関する研究. *信州医学会誌* 8 (1) 115~127 (1958)
- 70) **Vpplegen, H.:** Die verhütung von bauchfelladhäsionen durch kollidon. *Der. Chirurg.* 27(8) 365~367 (1956)
- 71) 高和壽次: 腹膜癒着特に其の予防法に就いての実験的研究 *日外会誌* 43 (4) 515~542 (1942)
- 72) **Merkle, H.J.:** A new technic for instilling amniotic fluid concentrate intra-abdominally at the close of operations Twenty-seven case Reports. *Amer. J. Surg.* 65(2) 210~220 (1944)
- 73) 田原良一: 術後腸管癒着防止に関する研究 (その1) *外科宝函* 34 (1) 104~111 (1965)
- 74) **Vogel, C.:** Über bauchfell verwachsungen ergebn. *Chir. Orthop.* 16 28~66 (1923) [山広昇: 昭和医学会誌 29 (12) 697~731 (1969) より引用]
- 75) **Busch u Bibergeil:** Experimentelle untersuchungen über verhütung von peritonealen adhesionen. *Arch. Klin. Chir.* 87 99~130 (1908) [山広昇: 昭和医学会誌 29(12) 697~731(1969) より引用]
- 76) 川崎道男: 腹腔内癒着防止に関する研究. *外科の領域* 7 (12) 1830~1834 (1959)
- 77) 早坂 滉: 術後腸管癒着防止に関する研究. *日臨外誌* 20 (6) 60~63 (1959)
- 78) 村上忠重他: 腹膜癒着防止に関する研究 *日臨外外誌* 22 (16) 41~41 (1961)
- 79) **Scloff, C.A. et al.:** The prevention of abdominal adhesions experimental study of the role of gastrointestinal motility. *Surgery* 25(2) 257~267 (1949)
- 80) 弓削静彦: 術後腸管癒着とアリナミンアリナミン基礎文献集. No. 3 140頁 (1965)
- 81) 鈴木秀夫: 腹腔内癒着に関する実験的研究: 全身性素因としての血管透過性と癒着発現との関係に就いて. *慈恵医誌* 74 (9) 1998~2016 (1958)
- 82) 上野信四郎: 腹膜癒着の転帰及之が器械的感応の動物実験 *医学中央雑誌* 10 (雑報) 1596~1597 (1913)
- 83) **Macfalance, R.G.:** Fibrinolysis following operation. *Lancet* I(5914) 10~12, (1937)
- 84) **Macfalance, R.G. et al.:** Observations on fibrinolysis-spontaneous activity associated with surgical operations. *Lancet* 11(6433) 862~864 (1964)
- 85) 赤沢喜三郎: 麻酔と線維素溶解に就いて手術 9 (2) 132~135 (1955)
- 86) 尾山 力・他: フローセン麻酔の血液凝固-線維素溶解酵素系に及ぼす影響-麻酔 16 (9) 686~691 (1967)
- 87) 吉成意之: 線溶現象と出血性素因 第17回日本医学会学術講演集 IV. 856~862 (1967)
- 88) 砂田輝武・他: 外科領域における出血傾向. *臨床外科* 23 (2) 207~216 (1968)
- 89) 渡辺英夫: 血液 Plasmin 系の実験的活性化に伴う出血および滲出に関する研究 *日本生理学雑誌* 22 (10) 983~996 (1960)
- 90) 阿部泰恒: 胃腸吻合における一層縫合の実験的研究 *東女医大誌* 44 (2) 226~238 (1974)
- 91) **Adamsons, R.J. et al.:** The chemical dimensions of a healing incision. *Surg. Gynec. Obstet.* 123(3) 515~521, (1966)
- 92) **Lembert, A.:** Memorie sur l'enteroraphie avec la description d'un procede nouveau pour pratiquer cette operation chirurgicale. *D'Anat. Physiol Path* 2 100 (1826) [浅野芳雄 *日本消外会誌* 9 (1) 39~46 (1976) より引用]
- 93) **Halsten, W.S.:** Circulen suture of the intestine--An experimental study. *Amer J Med Sci* 94 436~461 (1887) [浅野芳雄 *日本消外会誌* 9 (1) 39~46 (1976) より引用]
- 94) 浅野芳雄・他: 消化管吻合の治癒機転からみた縫合不全の対策現代の臨床 8 (5) 133~142 (1974)
- 95) 北島政樹: 消化管吻合部の治癒機転 第2回創傷治癒研究会報告集 39~47 (1972)
- 96) 浅野芳雄: イレウス状態下における縫合法の有用性-基礎的ならびに臨床的検討 *日消外会誌* 9 (1) 39~46 (1976)
- 97) 山口 昇: 腹膜癒着防止に関する実験的研究 (*金学会抄録*) *日外会誌* 62 (13) 1497~1498 (1961)
- 98) 杉町圭蔵・他: 異常環境下の消化管吻合法 *日消外会誌* 9 (1) 32~38 (1976)