

腹腔内癒着防止に関する研究

特に Polyvinylpyrrolidone 溶液の癒着防止
効果について

第一編 動物実験

昭和33年11月29日受付

信州大学医学部第一外科教室

(指導: 星子直行教授, 岩月賢一教授)

山 中 元

Studies on the Prevention of Intraperitoneal Adhesion

Part I: Experimental Studies

Hajime Yamanaka

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Directors: Prof. N. Hoshiko and prof. K. Iwatsuki)

開腹術後の癒着防止は、古くから関心をもちてきたことであるが今日に至るまでいまだ満足すべき方法は少なく、従つて古い問題であると共に又新しい問題ともいえよう。

元来腹膜癒着は腹腔内に起る病的状態、特に炎症の拡大を防止する点に於て一種の生体防衛反応とみるべきものであるが、反面種々の術後癒着障害を残す結果となつている。

腹膜癒着の発生経過は、血液凝固とほぼ同様な機序で、滲出液中のフィブリノーゲンがトロンビンの作用により線維素となり、これが漿膜表面に析出されて線維素性の癒着を形成し、数日後には線維素性の癒着に変化する。従つて人為的に腹腔内癒着を防止する方法としては、線維素の析出を妨げるか、線維素の状態のうちこれを溶解させるか、或は腹膜を互に接着させないようにするかであつて、現在迄もこれらの線に沿つて多くの研究が行われてきた。即ち、

A. 線維素の析出防止剤, 溶解剤及び肉芽発生抑制剤

- 1) ペプシン・プレゲル液 (Payr 1922^①)
- 2) トリプシン (Walton 1930^②, 星川 1954^③, 栗田 1955^④, 島貫 1956^⑤, 田北 1956^⑥, 成田 1956^⑦)
- 3) ナガーゼ (栗田 1958^⑧)
- 4) コクトール (窪田 1924^⑨)
- 5) 50%尿素 (木本 1949^⑩, 松葉 1954^⑪)
- 6) ナイトロミン (山田 1953^⑫, 堀口 1955^⑬, 劉 1955^⑭)
- 7) アザン (時任 1955^⑮)

8) カルチノファイリン (吉田 1957^⑯)

9) ACTH (Scheinberg 1951^⑰, 栗田 1952^⑱, DeSanctis 1955^⑲, Luttwak 1957^⑳)

10) DOCA (佐藤 1952^㉑)

11) バリダーゼ (Wright 1950^㉒, 阿部 1953^㉓, Luttwak 1954^㉔, 田北 1956^㉕)

12) コンドロイチン硫酸 (脇坂 1958^㉖)

13) 胎盤漿 (河瀬 1956^㉗)

14) 腹部レ線照射 (青山 1917^㉘)

B. 腹膜相互の接着を防ぐ方法

- 1) 生理的食塩水乃至リンゲル氏液の腹腔内注入 (Müller 1886^㉙)
- 2) 0.002% アドレナリン加生理的食塩水注入 (Marvel 1907^㉚)
- 3) 酸素ガス注入 (Bainbridge 1909^㉛)
- 4) 羊水 (Johnson 1928^㉜, Merkle 1944^㉝)
- 5) 大量生理的食塩水の腹腔内注入並に皮下注射 (高和 1942^㉞)

C. 血液凝固阻止剤

- 1) クエン酸ソーダ (Pope 1916^㉟, 保々 1917^㊱)
- 2) ヒルヂン (Schmidt 1941^㊲)
- 3) ヘパリン (三木 1953^㊳, Lehman 1940^㊴, Massie 1945^㊵)
- 4) デクマロール (Davidson 1949^㊶, White 1949^㊷)
- 5) ヒルドイド (間狩 1958^㊸)

D. 粘滑剤を腹膜創面に塗布する方法

- 1) オリブ油 (Martin 1888^㊹)
- 2) ワセリン (Wilkie 1910^㊺)

- 3) カンフル油 (Hirschel 1911^④)
- 4) アリストール (Moris 1912^④)
- 5) ラノリン (Busch 1908^④)
- 6) ゼラチン, アカシアゴム (Williamson 1922^④)
- 7) アラビアゴム (Vogel 1923^④)
- 8) 油性ベニシリン (佐藤 1952^②, 麻生 1953^⑥)
- 9) 肝油 (高谷 1944^⑥)
- 10) 其他40%モルヨドール, 牛乳, 流動パラフィン等

E. 膜様物による防止

- 1) 人羊膜 (佐藤 1952^②)
- 2) ゼラチンスポンジ膜 (佐藤 1952^②)
- 3) アルギン酸ソーダ膜 (佐藤 1952^②, 関谷 1956^⑥)
- 4) ゴム膜 (柏原 1956^⑥)
- 5) 其他大網膜, 筋膜, 金箔, 銀箔等

以上の如く多くの防止方法が講ぜられてきたが、操作が簡単で効果の確実な方法は今日なお少いようである。

最近 Uppligger^④, Mussnug^⑥は Polyvinylpyrrolidone 溶液 (PVP 液) が、腹腔内注入後長時間腹腔内に残留して腸管の接着を防ぎ癒着発生を防止する効果があることを報告した。

そこで著者は、K 値30 (平均分子量40,000) の PVP 生理塩類液を試作し、各種濃度のものを腹腔内に注入し、その癒着防止効果を検討すると共に、PVP 液注入による生体への影響、膜腔内残留時間、排泄、循環血漿量への影響等をしらべ、臨床的応用への基礎的研究を行った。なお従来癒着防止に効果があると報告されてきた二三の薬剤及び同じく高分子膠質溶液であるアルギン酸ソーダ葡萄糖液についても、その効果を比較検討した。

実験方法

1) PVP 液は、K 値30 (平均分子量40,000) の PVP を生理塩類液 (塩化ナトリウム 0.9%, 塩化カルシウム 0.042%, 塩化マグネシウム 0.0005%, 塩化カルシウム 0.025%) に溶解したもの (杏林製薬提供) を用いた。なおアルギン酸ソーダ葡萄糖液は、重合度80~100のアルギン酸ソーダを5%葡萄糖液に溶解したもの (共成製薬提供) を用いた。

2) 実験動物は、大部分は Wistar 系成熟ラットを用い、エーテル麻酔下に無菌的に正中切開にて開腹し、癒着発生操作を加えた後に、各種癒着防止薬液を腹腔内に注入して腹腔を閉鎖した。1週後にエーテル麻酔下に再開腹し、腹腔内所見を観察すると共に、各種腹腔内臓器及び腹壁 (縫合創)、腹腔内リンパ腺に

つき組織学的検索を行った。長期観察例は、2, 4, 8週目に開腹、同様に検査を行った。

3) 腸管吻合時の PVP 液の癒着防止の実験には、10kg 前後の雑種成犬を用い、ペントバルビタールソジウム麻酔の下に開腹し、腸吻合を行い同時に薬液も注入し、1週乃至2週後に再開腹し対照例と比較した。

4) PVP 液の代謝については、Ravin^⑥の方法にて PVP-I¹³¹ を作り、これを含む7% PVP 液をラットの腹腔内に6cc注入した後、24時間毎の尿中排泄量を Geiger 計数管にて放射能カウント数 (cpm) を測定する方法と、Levy^⑥の方法による化学的定量法を用いて測定した。

5) PVP 液の腹腔内残留時間の測定にはラットを用い、6cc を開腹注入し、一部は腹窓を用い直視下に観察し、一部は時間毎に再開腹して、残留の有無を肉眼的に観察した。

6) 循環血漿量の測定には、ペントバルビタールソジウム麻酔を行った雑種成犬を用い、比色法^⑥ (Evans' blue 使用) を採用した。

7) 腹腔内への薬液の注入量は、腹壁縫合が容易に出来る範囲内で可及的に大量を注入することにして、ラットの場合は6cc、成犬の場合は100ccとした。

実験成績

1. 各種癒着発生方法及び癒着程度

対照群について次の4方法を用い癒着発生の有無並びにその程度を検討した。

- 1) 刷毛摩擦後タルク末 0.2g 撒布
- 2) 刷毛摩擦後10%タルク浮游液塗布
- 3) 刷毛摩擦後5%ヨードチンキ塗布
- 4) 刷毛摩擦のみ

刷毛摩擦は、盲腸壁、胃の前壁及び後壁、開腹創両側の腹膜に夫々溢血斑の出る迄行い、この部に癒着発生剤を撒布又は塗布した。

判定は、腸管又は大網が団塊状となつたものを高度(卅)、癒着高度で用手的剥離困難なものを中等度(卅)、用手的剥離可能のもの並びに少範囲の索状癒着のあるものを軽度(+), とし、全く癒着のないものを(-)とした。

成績は表1に示す如く、タルク未撒布群は癒着最も強く、腸管と大網は団塊状となるものが多く、10%タルク液塗布群も癒着高度で用手的剥離は困難であつた。5%ヨードチンキ塗布群及び刷毛摩擦のみの群も、癒着が強く用手的剥離困難な例が多かつた。

ヨードチンキ塗布による化学刺激によつては、可成り強い癒着発生が認められたが、この群はヨードチン

キ塗布後30時間以内に全例が死亡したために、この方法は判定には不適當であつた。

癒着発生方法	実験動物		癒着部位とその程度					備考	
	番号	体重g	胃 肝	胃 大網	腸 腸	腸 大網	腹膜 腸		腹膜 大網
刷毛摩擦後 タルク末0.2g 撒布	1	280	+	+	卅	卅	卅	+	30時間以内に死亡
	2	230	卅	卅	卅	卅	+	+	
	3	320	卅	卅	卅	卅	+	+	
刷毛摩擦後 10%タルク液 塗布	21	200	卅	+	卅	卅	卅	+	
	22	220	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
	23	250	卅	+	卅	卅	卅	卅	
刷毛摩擦後 5%ヨード チンキ塗布	10	300	-	+	-	卅	卅	卅	
	11	350	卅	卅	卅	+	-	-	
	12	270	卅	+	+	-	-	-	
	13	240	+	-	-	卅	-	-	
刷毛摩擦	14	250	+	-	+	+	+	-	
	40	270	卅	卅	卅	+	+	卅	
	41	210	卅	+	+	-	-	卅	
	42	250	卅	-	-	+	卅	-	
刷毛摩擦 7% PVP液 6cc 注入	43	200	卅	-	-	+	卅	-	
	60	300	+	-	-	-	-	-	
	61	290	-	-	-	-	-	+	
	62	280	-	-	-	-	-	-	
刷毛摩擦後 8% PVP液 6cc 注入	63	210	+	+	-	-	-	-	
	221	230	-	+	+	+	+	+	
	222	220	-	-	-	-	-	+	
	223	230	-	-	-	-	-	-	
	261	280	-	-	-	-	-	-	
刷毛摩擦後 9% PVP液 6cc 注入	262	220	-	+	+	-	-	-	
	263	230	+	-	-	-	-	-	
	264	290	+	+	-	-	-	-	
	265	310	+	-	-	-	-	-	
刷毛摩擦後 10% PVP液 6cc 注入	266	330	-	+	-	-	-	-	
	267	250	+	-	+	-	-	-	
	268	330	-	+	-	-	-	-	
刷毛摩擦後 10% PVP液 6cc 注入	271	280	-	-	-	-	-	-	
	272	310	+	+	-	-	-	-	
	273	270	-	+	+	-	-	-	

卅 高度癒着, 団塊状
 卅 中等度癒着, 用手的剝離困難
 + 軽度癒着, 用手的剝離容易
 - 癒着なし

表1 各種癒着発生方法及び癒着程度

一方刷毛摩擦のみでも十分癒着が発生し、胃-肝、胃-大網、盲腸-腸、盲腸-大網、腹膜-腸、腹膜-大網の間に用手的剝離困難な程度の癒着が発生するので、以後の実験の癒着発生方法としては、主に盲腸部及び腹膜の刷毛摩擦を用いた。

2. 各種濃度の PVP 液の癒着防止効果並びに PVP 液注入後の組織学的検索

開腹部腹膜及び盲腸壁を刷毛摩擦した後、4, 5, 6, 7, 8, 9, 10%の各濃度の PVP 液 6ccを腹腔内へ注入して癒着防止効果を比較すると、表2の如く PVP 液の濃度を増すに従い防止効果は著しくなり、腸管相互の癒着防止には6%液でも充分と思われたが、腹膜大網膜間の癒着をも防止するには7%以上の濃度液が必要であつた。7%以上の高濃度液の成績には著しい差は認められなかつた。

次に7, 8, 9, 10% PVP 液の腹腔内注入後腹部各臓器、縫合創等につき組織学的検査を行つた。

癒着発生方法 並に 腹腔内注入液	実験動物		癒着部位と その程度			
	番号	体重g	腸 腸	腸 大網	腹膜 腸	腹膜 大網
対照群 刷毛摩擦	40	270	卅	+	+	卅
	41	210	+	-	-	卅
	42	250	-	+	卅	-
	43	200	-	+	卅	-
刷毛摩擦後 4% PVP液 6cc 注入	70	310	卅	-	+	卅
	71	270	卅	+	-	+
	72	280	卅	卅	-	+
刷毛摩擦後 5% PVP液 6cc 注入	75	260	-	+	-	+
	76	310	-	-	-	+
	77	250	-	+	-	卅
刷毛摩擦後 6% PVP液 6cc 注入	65	290	-	-	-	+
	66	280	-	-	-	卅
	67	230	-	-	-	+
刷毛摩擦後 7% PVP液 6cc 注入	60	300	+	-	-	-
	61	290	-	-	-	+
	62	280	-	-	-	-
	63	210	+	+	-	-
	221	230	-	+	+	+
	222	220	-	-	-	+
刷毛摩擦後 8% PVP液 6cc 注入	223	230	-	-	-	-
	261	280	-	-	-	-
	262	220	-	+	+	-
	263	230	+	-	-	-
	264	290	+	+	-	-
刷毛摩擦後 9% PVP液 6cc 注入	265	310	+	-	-	-
	266	330	-	+	-	-
	267	250	+	-	+	-
	268	330	-	+	-	-
刷毛摩擦後 10% PVP液 6cc 注入	271	280	-	-	-	-
	272	310	+	+	-	-
	273	270	-	+	+	-

表2 各種濃度の PVP 液の癒着防止効果

組織学的所見

7%液では、肝、腎、脾には特に障害像と思われる程の病変は認められず、4, 8週目では略々正常像を示した。腹壁創及び盲腸壁においても、実験的操作による反応像とみなされる変化があるにすぎなかつた。

8%液では7%液と特に著しい差はないが、9, 10

%液となると肝細胞、腎尿細管上皮等に空泡変性等がやゝ強くなり、盲腸壁では漿膜から粘膜に達する壊死性変化をもたらすことがあつた。以上の実験成績及び組織所見よりみて各種濃度の PVP 液中、癒着防止に適當なものは7%液であると考えられた。

3. 各種癒着発生方法に対する7% PVP 液の癒着防止効果

ラットを用い実験(1)の各種癒着発生処置を行つた群と同処置後7% PVP 液6ccを腹腔内に注入した群との癒着発生程度を比較すると、表3に示す如く、タルク末撒布群又は10%タルク液塗布群では、タルク末が異物として残るので7% PVP 液注入例にも全例に部分的には癒着発生が認められたが、対照群に比べるとその程度は軽く、用手的剝離は容易であつた。しかしタルク末の存在する部分の癒着防止効果は不十分であつた。

ヨードチンキを塗布した後、7% PVP 液を注入した群では索状の癒着が認められたが、本群は全例が48時間以内に死亡したため判定が困難であつた。

刷毛摩擦の例では、7% PVP 液使用により極めて軽度の索状癒着が認められたにすぎず、癒着防止効果は顕著であつた。

4. 各種薬液の癒着防止効果

開腹部腹膜、盲腸壁、胃壁を刷毛を用い摩擦した後10%タルク液を塗布し、その後腹腔内に5%葡萄糖液、リンゲル氏液、デキストラン、グリコアルギン、プラスゲン、ペレストンNを夫々6cc注入した群と、7% PVP 液注入群との癒着防止効果を比較すると、表4の如く5%葡萄糖液、リンゲル氏液の効果は少く対照群に比し大差は認められず、デキストラン、グリコアルギン、プラスゲン、ペレストンNはこれに次ぐが、なお防止効果は不十分で大部分が用手的剝離が困難であつた。

7% PVP 液注入群では癒着は小範囲となり全例用手的剝離が可能で著明な防止効果が認められた。

高張アルギン酸ソーダ液の癒着防止効果

前記の実験より高分子膠質溶液である7% PVP 液に腹腔内癒着防止作用のあることを認めたので、同じく高分子膠質溶液であるアルギン酸ソーダ液(AI-G液)についても防止効果の有無を検討した。0.3% AI-G液たるグリコアルギンでは防止効果が認められなかつたので、各種高濃度溶液を試作して検討した。

各種濃度 AI-G 液の癒着防止効果

0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.3, 1.5% AI-G液についてPVP液と同方法により癒着防止効果を検討すると表5

の如く、濃度が高くなるに従い防止効果も著明となり、0.8%以上の高濃度液にて防止効果が認められたが、腸-大網膜間の癒着をも防止するには1.0%以上の濃度を必要とした。しかし1.5%液の群では処置後3日目に全例死亡したので、かゝる高濃度液は不適當

癒着発生方法 並に 腹腔内注入液	実験動物		癒着部位とその程度					備考				
	番 号	体 重g	胃 肝	胃 大 網	腸 腸	腸 大 網	腹 膜 腸		腹 膜 大 網			
1	刷毛摩擦後 タルク0.2g 撒布	1	280	+	+	卅	卅	+	+			
		2	330	+	+	卅	卅	+	+			
		3	320	+	+	卅	卅	+	+			
	同上処置後 7% PVP液 6cc 注入	5	330	-	-	+	+	+	+			
		6	270	-	+	+	+	+	-			
		7	260	-	+	+	+	+	-			
2	刷毛摩擦後 10%タルク 液塗布	21	200	+	+	卅	卅	卅	+			
		22	220	+	+	卅	卅	卅	卅			
		23	250	+	+	卅	卅	卅	卅			
	同上処置後 7% PVP液 6cc 注入	25	230	-	+	+	-	-	-			
		26	270	+	-	-	+	+	+			
		27	280	-	-	+	-	-	-			
3	刷毛摩擦後 5%ヨード チンキ塗布	10	300	-	+	-	+	卅	卅	30時間以内に死亡 48時間以内に死亡		
		11	350	+	+	+	+	-	-			
		12	270	+	+	+	-	-	-			
		13	240	+	-	-	+	-	-			
	同上処置後 7% PVP液 6cc 注入	14	250	+	-	+	+	+	-			
		15	290	-	+	-	-	-	-			
		16	300	-	-	+	-	-	-			
		17	300	-	-	-	-	-	-			
		18	270	+	-	+	-	-	-			
		19	280	-	-	-	-	-	-			
	4	刷毛摩擦	40	270	+	+	+	+	+		卅	
			41	210	+	+	+	-	-		卅	
			42	250	+	-	-	+	+		卅	
			43	200	+	-	-	+	+		卅	
同上処置後 7% PVP液 6cc 注入		60	300	-	+	+	-	-	-			
		61	290	-	-	-	-	-	+			
		62	280	-	-	-	-	-	-			
		63	210	-	-	+	+	-	-			
		221	230	-	-	-	+	+	+			
		222	220	-	-	-	-	-	+			
223	230	-	-	-	-	-	-					

表3 各種癒着発生方法と7% PVP液の癒着防止効果

癒着発生方法 並に 腹腔内注入液	実験動物		癒着部位とその程度					備考
	番 号	体 重g	胃	腸	腹膜	備		
			胃 - 肝 大 網	腸 - 腸 大 網	腹 膜 - 腸 大 網	考		
対照群 刷毛摩擦後 10%タルク液 塗布	21	200	++	++	++			
	22	220	++	++	++			
	23	250	++	++	++			
同上処置後 リンゲル氏液 6cc注入	35	320	++	++	++			
	36	210	++	++	+			
	37	280	++	+	++			
同上処置後 5%ブドウ糖液 6cc注入	30	270	++	++	++			
	31	290	++	++	++			
	32	230	++	++	-			
同上処置後 デキストラン 6cc注入	45	180	-	++	-			
	46	250	++	-	++			
	47	220	+	++	++			
同上処置後 グリコ アルギン 6cc注入	50	270	++	++	++			
	51	280	+	++	-			
	52	240	-	+	++			
同上処置後 プラスゲン 6cc注入	55	270	++	+	++			
	56	320	++	++	++			
	57	320	++	-	++			
同上処置後 ベレス トン-N 6cc注入	236	350	++	+	-	創化膿		
	237	280	++	++	++			
	238	310	+	-	++			
	239	320	+	++	++			
同上処置後 7%PVP液 6cc注入	25	230	-	+	-			
	26	270	+	-	++			
	27	280	-	-	-			

表4 各種薬液の癒着防止効果

と考えられた。次いで1.0, 1.3%液注入後の腹腔内臓器、縫合創等につき組織学的検査を行った。

組織学的所見

1.0%液では、肝、腎、脾、リンパ腺等に軽度の変性像、腹壁手術創及び盲腸漿膜に異物反応性の細胞浸潤が認められたが、どれも軽度で投与後2~3週をすぎれば変化は消退した。1.3%液では1.0%液に比べ、腎尿管上皮、肝細胞等の変性像、或は盲腸漿膜における細胞反応、結合織増殖等がかなり強く出現した。

実験成績並びに組織学的所見より、AI-G液では癒着防止効果はPVP液に比し多少おとるが、使用するには組織反応が少い1.0%液が適当と考えられた。従ってAI-G液は液1.0%を用いた。

癒着発生方法 並に 腹腔内注入液	実験動物		癒着部位とその程度				備考
	番 号	体 重g	腸	腸	腹膜	備	
			腸 - 腸 大 網	腸 - 腸 大 網	腹 膜 - 腸 大 網	考	
対照群 刷毛摩擦	40	270	++	+	++		
	41	210	+	-	-		
	42	250	-	+	++		
	43	200	-	+	++		
刷毛摩擦後 0.4% AI-G液 6cc注入	90	200	++	+	-		
	91	240	-	+	-	創化膿	
	92	200	++	+	-	創化膿	
刷毛摩擦後 0.6% AI-G液 6cc注入	100	245	-	-	-		
	101	220	+	-	-		
	102	270	-	+	-		
	103	255	-	-	-		
	104	270	-	++	-		
	105	280	++	+	-	創化膿	
刷毛摩擦後 0.8% AI-G液 6cc注入	110	185	-	+	-		
	111	310	+	+	-		
	112	180	-	+	-		
	113	240	+	+	-	創化膿	
	114	330	-	+	-		
	115	210	-	+	-		
刷毛摩擦後 1.0% AI-G液 6cc注入	121	230	-	+	-		
	122	280	-	-	-		
	123	430	+	+	-		
	124	290	+	+	-		
	125	305	-	-	-		
	126	225	-	+	-		
刷毛摩擦後 1.3% AI-G液 6cc注入	201	180	-	+	-		
	202	170	-	-	-		
	203	175	-	-	-		
刷毛摩擦後 1.5% AI-G液 6cc注入	211	200	-	-	-	3日目に死亡	
	212	220	-	-	-		
	213	200	-	-	-		

表5 各種濃度 AI-G 液の癒着防止効果

5. 癒着剥離後7% PVP液注入による再癒着防止効果

実験により発生せしめた癒着部を鈍的又は鋭的に剥離した後7% PVP液6ccを腹腔内に注入し、1週後に再開腹して再癒着状態をみると表6の如く、タルク等の異物、高度の漿膜損傷、高度の炎症存在部位を除いては、癒着剥離後に7% PVP液を使用することにより再癒着は充分さげえられた。

癒着剥離後 7% PVP液 6cc 注入	実験動物		癒着部位とその程度						備 考
	番 号	体 重g	胃 肝	胃 大 網	腸 腸	腸 大 網	腹 膜 腸	腹 膜 大 網	
剥離前 # 後	6	270	- ↓ -	+ ↓ -	+ ↓ -	+ ↓ -	+ ↓ -	- ↓ -	
" 前 # 後	7	260	- ↓ -	+ ↓ +	+ ↓ +	+ ↓ +	+ ↓ +	- ↓ +	創化膿
" 前 # 後	22	220	++ ↓ ++	++ ↓ ++	++ ↓ +	++ ↓ -	++ ↓ +	++ ↓ +	創化膿
" 前 # 後	26	270	+ ↓ -	- ↓ +	- ↓ -	- ↓ -	+ ↓ +	+ ↓ -	
" 前 # 後	32	230	++ ↓ -	++ ↓ -	++ ↓ -	++ ↓ -	- ↓ -	+ ↓ -	
" 前 # 後	35	320	++ ↓ -	++ ↓ +	++ ↓ +	++ ↓ -	++ ↓ -	++ ↓ -	
" 前 # 後	66	280	- ↓ -	- ↓ -	- ↓ -	- ↓ -	- ↓ -	++ ↓ -	
" 前 # 後	71	270	- ↓ -	+ ↓ -	++ ↓ -	+ ↓ -	- ↓ -	+ ↓ -	

表 6 剥離後 7% PVP 液注入による再癒着防止効果

癒着剥離後 1% Al-G液 6cc 注入	実験動物		癒着部位とその程度						備 考
	番 号	体 重g	腸 腸	腸 大 網	腹 膜 腸	腹 膜 大 網			
剥離前 # 後	113	240	+ ↓ -	+ ↓ -	- ↓ +	- ↓ +			創化膿
" 前 # 後	114	330	- ↓ +	+ ↓ +	- ↓ -	- ↓ +			創化膿
" 前 # 後	115	210	- ↓ -	+ ↓ -	- ↓ -	- ↓ +			創化膿
" 前 # 後	123	430	+ ↓ ++	+ ↓ -	- ↓ -	- ↓ -			創化膿
" 前 # 後	124	290	+ ↓ -	+ ↓ +	- ↓ -	- ↓ +			

表 7 剥離後 1% Al-G 液注入による再癒着防止効果

同様に 1.0% Al-G 液 6cc を注入した場合は、表 7 の如く手術創の化膿が強くて十分な効果がえられなかった。

6. 7% PVP 液の腸管吻合に及ぼす影響

成犬を用いて空腸の側々吻合を行った後、7% PVP 液 100cc を腹腔内に注入すると、吻合部に大網の癒着が軽度に認められたのみであつたが、7% PVP 液非使用例では吻合部に大網が高度に癒着し、又小腸-小腸間にも中等度の癒着が認められた。

組織学的所見でも、7% PVP 液非使用例では、吻合部の網系を中心とした異物性細胞反応の他に腸管漿膜の著しい線維索線維性肥厚と攔菌性の細胞浸潤があり、吻合部粘膜面には未だ再生が認められない肉芽が腸管内腔に露出していた。7% PVP 液使用例では、吻合部網系周囲の細胞反応以外には比較的細胞反応に乏しく、殊に漿膜面の変化は対照例に比べ遙かに軽度で、浸潤細胞も少く肥厚も軽度であつた。吻合部粘膜面には対照例の場合と同様の変化を認めるが、むしろ小さく対照例に比し特に癒合障害像と思われるような変化は見られなかった。

7. 高濃度 Penicillin (Pc), Streptomycin (SM) 腹腔内注入時の 7% PVP 液の癒着防止効果

対照として Pc 2 万単位を蒸留水 1cc に溶解、腹腔内に注入すると表 8 の如く、腸-大網、腹膜-大網間に中等度の癒着発生がみられた。一方 Pc 2 万単位を 7% PVP 液 1cc に溶解して腹腔内に注入した場合は、3 例中 1 例に軽度の癒着発生が認められたにすぎず、従つて高濃度 Pc を腹腔内に撒布する際に Pc を 7% PVP 液に溶解して使用すれば癒着を防止しようであろう。

SM では、10% SM 水溶液 1cc を腹腔内に注入した際も、10% SM・7% PVP 溶液を注入した際にも全例に癒着発生は認められなかった。

1.0% Al-G 液を使用した成績は表 8 に示す如くで、やはり癒着防止効果が認められた。

8. 7% PVP 液と各種癒着防止薬剤とを併用した場合の癒着防止効果

7% PVP 液と ACTH, ナイトロミン, トリプシン, コンドロイチン硫酸とを併用して、その癒着防止効果を 7% PVP 液単独使用の場合と比較した。

a) 7% PVP 液と ACTH との併用

表 9 に示す如く刷毛摩擦後、ACTH 1mg 及び 3mg を含む生理食塩水 6cc を夫々腹腔内に注入した群と刷毛摩擦のみの群と比較すると、ACTH 単独注入によつて癒着防止効果が認められたが、1mg, 3mg 使用群の

	腹腔内注入薬液	実験動物		癒着部位と その程度		
		番 号	体 重 _g	腸 — 大網	腹 膜— 大網	備 考
対 照 群	蒸溜水 1cc 中	140	220	+	+	
	ペニシリン	141	210	+	+	創化膿
	20,000 単位	142	160	+	+	創化膿
	10 % ストレプトマイシン	146	275	-	-	
	蒸溜水 1cc	147	230	-	-	
		148	280	-	-	
7 % PVP 液	7 % PVP 液 1cc 中	135	210	-	-	
	ペニシリン	136	250	-	-	
	20,000 単位	137	245	-	+	創化膿
	10 % ストレプトマイシン	151	215	-	-	
	7 % PVP 液 1cc	152	230	-	-	
		153	280	-	-	
1 % Al-G 液	1 % Al-G 液 1cc 中	161	270	-	-	
	ペニシリン	162	270	-	-	
	20,000 単位	163	310	-	-	
	10 % ストレプトマイシン	156	240	-	-	
	1 % Al-G 液 1cc	157	260	-	-	
		158	240	-	-	

表 8 高濃度ペニシリン及びストレプトマイシン
に対する 7% PVP 液及び 1% Al-G 液の
癒着防止効果

間には特に著明な差は認められなかつた。

よつて ACTH 1mg を 7% PVP 液 6cc に溶解して
腹腔内に注入すると表 9 の如く, ACTH 単独使用群
と併用群の間には著明な差は認められず, 共に 7%
PVP 液単独使用群と同じ程度の防止効果を示したに
すぎなかつた。

組織学的所見: 盲腸漿膜面では ACTH 単独注入群
でも刷毛摩擦群に比すればその変化は軽く, 7% PVP
液 ACTH 併用群では更に反応性細胞成分に乏しく,
線維性肥厚も軽かつた。

b) 7% PVP 液とナイトロミンとの併用

表 9 に示す如く刷毛摩擦後 1000 倍ナイトロミン生理
食塩水 6cc を腹腔内に注入した群でもかなりの防止効
果が認められたが, 1000 倍ナイトロミン・7% PVP 液
6cc を注入した群の成績は, 1000 倍ナイトロミン単独
及び 7% PVP 液単独使用群よりやや防止効果が優れ
ているように思われた。

組織学的所見: 1000 倍ナイトロミン単独使用及び

	癒着発生方法 並に 腹腔内注入液	実験動物		癒着部位とその程度				備 考
		番 号	体 重 _g	腸 — 大網	腸 — 大網	腹 膜— 大網	腹 膜— 大網	
対 照 群	刷毛摩擦	40	270	+	+	+	+	
		41	210	+	-	-	+	
		42	250	-	+	+	+	
		43	200	-	+	+	+	
	刷毛摩擦後 7% PVP 液 6cc 注入	60	300	+	-	-	-	
		61	290	-	-	-	-	
		62	280	-	-	-	-	
		63	210	+	+	-	-	
		221	230	-	+	+	+	
		222	220	-	-	-	-	
	223	280	-	-	-	-		
A C T H	刷毛摩擦後 ACTH 1mg 生理的食塩水 6cc 注入	246	250	-	-	-	-	
		247	330	+	-	+	-	
		248	280	-	+	-	-	
		249	250	-	+	-	-	
	刷毛摩擦後 ACTH 3mg 生理的食塩水 6cc 注入	241	300	-	+	-	-	
		242	290	+	-	-	-	
		243	230	-	+	+	-	
		244	310	-	-	-	-	
刷毛摩擦後 ACTH 1mg 7% PVP 液 6cc 注入	276	300	+	+	-	-		
	277	340	-	-	-	-		
	278	260	-	+	-	-		
	279	250	-	-	-	+		
ナ イ ト ロ ミ ン	刷毛摩擦後 1000倍ナイトロミン 生理的食塩水 6cc 注入	171	215	-	-	-	-	創化膿
		172	230	-	+	-	-	創化膿
		173	280	-	+	-	-	創化膿
		174	280	-	-	-	+	
		175	260	-	+	-	+	
		176	250	-	+	-	-	
	刷毛摩擦後 1000倍ナイトロミン 7% PVP 液 6cc 注入	181	275	-	+	-	+	創化膿
		182	230	-	+	-	-	創化膿
		183	270	-	+	-	-	創化膿
		184	270	-	-	-	-	
	185	270	-	-	-	-		
	186	310	-	-	-	-		
ト リ ブ シ ン	刷毛摩擦後 トリブシン1000単位 生理的食塩水 6cc 注入	256	310	-	+	-	+	
		257	260	-	+	-	-	
		258	360	-	-	-	-	
	刷毛摩擦後 トリブシン2000単位 生理的食塩水 6cc 注入	259	300	-	+	-	+	
		251	370	-	-	-	-	
刷毛摩擦後 トリブシン2000単位 7% PVP 液 6cc 注入	252	300	-	+	-	+		
	253	310	-	-	-	-		
	254	300	-	+	-	-		
	281	250	-	+	-	-		
	282	230	-	-	-	-		
	283	300	+	-	-	-		
	284	280	-	+	-	+		
コ ン ド ロ イ チ ン 硫 酸	刷毛摩擦後 1% コンドロイチン 硫酸 生理的食塩水 6cc 注入	286	240	+	+	-	-	
		287	260	+	+	+	-	
		288	240	+	+	+	-	
		289	250	+	+	+	-	
	刷毛摩擦後 1% コンドロイチン 硫酸 7% PVP 液 6cc 注入	291	210	-	-	-	-	
292		280	+	+	-	-		
293		250	+	-	+	-		
294		250	-	+	+	-		

表 9 7% PVP 液と各種癒着防止剤との
共同癒着防止効果

7% PVP 液との併用群の間に特に差は認められなかつた。

c) 7% PVP 液とトリプシンとの併用

刷毛摩擦後トリプシン1000単位及び2000単位を含む生理食塩水6ccを腹腔内に注入した際の癒着防止効果は表9の如く、1000単位使用群では余り効果が認められず、2000単位使用群で効果が認められた。

よつて7% PVP 液6ccにトリプシン2000単位を溶解せしめて腹腔内に注入すると、トリプシン単独使用群より防止効果は優れていたが、7% PVP 液単独使用群との間には著しい差は認められなかつた。

組織学的所見；併用群の方に肝細胞の変性がやつ強く現われたが、盲腸漿膜の肥厚、細胞浸潤は対照群よりトリプシン単独使用群、更に7% PVP 液との併用群と順次軽度になつていつた。

d) 7% PVP 液とコンドロイチン硫酸との併用

刷毛摩擦後コンドロイチン硫酸の1%生理食塩水溶液6ccを腹腔内に注入すると表9の如く、刷毛摩擦群に比べて軽度の防止効果が認められ、7% PVP 液単独使用群よりも劣つていた。

コンドロイチン硫酸を1%に溶解した7% PVP 液6ccを腹腔内に注入しても、7% PVP 液単独使用群と大差は認められなかつた。

組織学的所見：盲腸漿膜の変化は単独、併用兩者の間に大差はなかつた。

9. 7% PVP 液腹腔内注入時の腹腔内残留時間

間、排泄並びに循環血漿量に及ぼす影響

a) 腹腔内残留時間

3例は刷毛摩擦後7% PVP 液6ccをペントバルビタールソジウム麻酔下のラットの腹腔内に注入し、金属性腹窓を用いて吸収状態を肉眼的に観察すると表10の如く全例10時間後迄相当多量に PVP 液は残存していたのでそのまま腹腔を閉鎖し、注入後20時間目に再開腹したが1例にのみ少量の PVP 液の残存が認められた。

他の10例はエーテル麻酔下に開腹し、刷毛摩擦後7% PVP 液6ccを腹腔内に注入して直ちに腹腔を閉鎖し、6、7、8、10時間後に再開腹検査を行つた所表10の如く、6、7時間後に開腹した例では、いずれも相当多量に PVP 液は残存し、8時間後に開腹した例でも明らかに液の残存が認められた。10時間後に開腹した6例中4例に未だ液の残存が認められた。

b) 排泄

Ravin[®]の方法により調製した7% PVP・I¹³¹を6cc腹腔内に注入した後24時間毎の尿中排泄量を測定すると表11の如く、注入後5日目迄に注入量の46.3~

検査法 並に 使用量	実験動物		残留時間				備考
	番号	体重g	6時間	7時間	8時間	10時間	
腹窓	刷毛摩擦後	80	220				- 腹腔内注入時再腹開
	7% PVP液	81	210			卅	
	6cc 注入	82	200			卅	
腹腔閉鎖		311	200				卅 多量, 卍 中等量, + 少量, ± 微量, - 消失
		312	210		卅		
		313	200			士	
	刷毛摩擦後	314	220	卅			
	7% PVP液	315	210		卍		
	6cc 注入	316	200		卍		
		317	200			+	
		318	210			+	
		319	200			±	
		320	220			-	

卅 多量, 卍 中等量, + 少量, ± 微量, - 消失

表10 7% PVP 液腹腔内注入時の腹腔内残留時間

84.1%が尿中に排泄され、しかもその大部分は最初の24時間に排泄された。

又 Levy[®]の方法により腹腔内に注入した7% PVP 液の排泄量を測定すると表11の如く、48時間で注入量の48.1~55.4%が排泄され、Ravin 氏法と同様大部分は最初の24時間に排泄されていた。

又7% PVP・I¹³¹を使用して、肝、腎、脾へのPVPの沈着の有無を検べたが、その程度は0.2~0.9%で極めて少量であつた。

c) 循環血漿量に及ぼす影響

ペントバルビタールソジウム麻酔を行つた成犬を用い、7% PVP 液100ccを腹腔内に注入した後、1時間30分後の循環血漿量の増減を比色法[®]を用いて測定した。

表12の如く、1時間30分後の循環血漿量の値には殆ど増減が認められなかつた。

考 按

開腹術後の癒着の発生は手術数が増加し、手術操作の煩雑になるにつれて益々増加しつつある。斎藤[®]によると、最近4年間の全イレウスに対する術後イレウスは実に32%の多きに達し、又虫垂炎手術後のイレウスは全術後イレウスの49%を占めており、島貫[®]は再開腹例中癒着によるものが58%、その中虫垂炎手術後の症例が60%を占めたといつている。

Perry[®]はイレウス中79.4%が術後癒着に原因してるといい、著者の教室でも昭和25年1月より33年

測定法 並に 注入液		実験動物		排 泄 率						
		番号	体重 g	24 時間	48 "	72 "	96 "	120 "	平均	
Ravin 氏法	刷毛摩擦後 7% PVP・I ¹³¹ 液 6cc 注入 (19320cpm)	301	280	52.2%	56.5%	59.6%	61.3%	62.4%	66.2%	
		302	290	50.4%	63.1%	68.8%	71.5%	73.4%		
		303	320	46.1%	50.9%	55.6%	59.1%	61.4%		
		304	260	53.3%	64.0%	68.7%	71.7%	73.0%		
	全 上 (45618cpm)	305	200	56.8%	80.2%	82.6%	83.6%	84.1%		61.4%
		306	270	59.9%	65.2%	66.7%	67.3%	67.5%		
		307	200	41.3%	45.4%	45.5%	46.0%	46.3%		
		308	210	55.5%	59.8%	60.8%	61.5%	61.8%		
Levy 氏法	刷毛摩擦後 7% PVP 液 6cc 注入 (420mg)	331	160	44.4%	55.4%				51.9%	
		332	200	27.9%	48.1%					
		333	190	50.0%	54.3%					
		334	210	45.2%	50.0%					

表 11 7% PVP 液 6cc 腹腔内注入時の排泄

使用法 並に 使用量	実験動物		循環血漿量	
	番号	体重 kg	注入前	1.5時間後
開腹時 7% PVP 液 100cc 注入	4	10	700 cc	670 cc
	5	10	507	454
	6	10	542	532
	7	8	518	535

表12 7% PVP 腹腔内注入後の循環血漿量

8月迄8年8ヵ月間に術後癒着症137例を数えた。

従つてこの術後腹腔内癒着の防止については、従来幾多の方法が試みられてきたが未だ満足すべきものは少ない。

現在一般に行われている癒着防止薬としては、線維素の析出防止乃至は溶解を目的としたナイトロミン、ACTH、トリプシン、コンドロイチン硫酸等と血液凝固阻止剤であるヒルドイド等である。又液体を腹腔内に注入して腸管の接着を妨げる方法としては、今迄生理食塩水乃至リンゲル氏液等が用いられたが、腹腔内に注入された生理食塩水等はその吸収が早く、1時間で体重の約3.8%が吸収されるといわれ(Robinson)^④、防止効果は期待されない。従つて腹腔内残留時間を長くして腸管の接着を妨げるために、高和^⑤は大量の生理食塩水の腹腔内注入後更に2~3回大量生理食塩水の皮下注射を行うことをすすめている。

1940年 W. Reppe によつて Polyvinylpyrrolidone (PVP) が合成され、第二次大戦中 Weese, Hecht 等により Plasma Expander として PVP が有効なこと

が証明された後、PVP に関する種々の特性が解明されてきた。

その中特に PVP の腹腔よりの吸収がおそい特性を利用して、最近 Uppligger^⑥は平均分子量 30,000 の 7% PVP 液を、Mussnug^⑦は平均分子量 12,600 の 6% PVP 液が癒着防止に有効であることを報告した。

Uppligger^⑥は癒着防止剤の条件として、油の様に滑らかなこと、腸壁に密着して残留すること、腸管損傷によつて起るフィブリンを消失させること、副作用のないことをあげており、PVP 液がこれらの条件を満たすといつている。著者は Uppligger^⑥等の推奨した高分子膠質溶液たる PVP 液の癒着防止効果について更に詳細な検討を試み、又腹腔内注入が生体に及ぼす影響をも実験的に検討した。

同時に PVP 液と同様の癒着防止効果を期待して Al-G 液について種々検討を試みた。

癒着を起させる方法として従来報告されているものは、異物として腹腔内へのタルク末撒布、タルク液塗布、化学的刺戟としてルゴール、ヨードチンキ、昇汞水、石炭酸等の塗布、又機械的刺戟としてはガーゼ摩擦、刷毛摩擦、小切開等があるが、外科臨床上ではガーゼ等の摩擦による腹膜損傷、並びに炎症が大部分の原因と考えられるので、実験には刷毛摩擦によつて癒着を発生せしめた。

癒着防止に必要な PVP 液の有効濃度は 6% 以上であるが、6% 液では最も癒着を起しやすい大網-腹膜間の癒着を防止しえないので 7% 液を用いた。7% 以上では特に著しい効果の増大は見られず、濃度が増すと生体への影響も増加することが予想されるので 7%

液を使用することにした。

PVP使用時の組織学的所見については、Bargmann^②、Fresen & Weese^③はPVPを多量に投与した場合、細網内皮系細胞即ち脾、リンパ腺、肝Kupffer氏星細胞及び骨髓脂肪組織及び副腎等に空泡形成が認められると述べているが、反面Beinhold^④は、これらの組織変化によつて起る臓器の機能障害は見出せなかつたと述べている。

PVP液を腹腔内に使用した際の著者の成績でも、7、8%液では、肝、腎、脾ともに特に障害像と思われるような変化は認められなかつたが、9、10%液となると肝細胞、腎尿細管上皮等に空泡変性等がやゝ強くなり、盲腸壁では漿膜から粘膜に達する壊死性変化を認めることがあつた。

従つて実験成績及び組織所見よりしても濃度の低い7%液が至適濃度と考えられた。

各種癒着発生方法に対する7% PVP液の防止効果をみると、タルク等の異物によつて起る癒着に対しては不充分であるが、その程度が軽かつた点よりわずかな防止効果を持ち、ヨードチンキ塗布による化学刺激にて発生せしめた癒着に対しては、やゝ防止効果が認められたが、全例が48時間以内に死亡したために効果の判定は困難であつた。

刷毛摩擦による機械的刺戟の場合には、7% PVP液注入により癒着が全く見られないか、軽度の索状の癒着が認められているのみであり、刷毛摩擦の程度が各ラツテにより多少の差は免がれないことをも考慮すれば、機械的刺戟によつて起る癒着に対する7% PVP液の防止効果は顯著であると考えられよう。

従来用いられてきたリングル氏液や、最近Plasma Expanderとして用いられているデキストラン、グリオアルギン、プラスゲン、ペレストンNと7% PVP液の防止効果を比較したが、リングル氏液や5%葡萄糖液では防止効果は認められなかつた。

デキストラン、グリオアルギン、プラスゲンやMussnug^⑤が効果を認めたというペレストンNについては、著者の成績では効果は余り期待できないように思われた。

7% PVP液の再癒着防止効果は、タルク等の異物、高度の漿膜損傷、高度の炎症存在部位を除いては充分に認められたので、臨床的に術後癒着症に用いて効果が期待できよう。

化学療法剤、抗生物質の腹腔内使用時の癒着発生については、今尚種々の見解があるがPcに関しては高濃度液(1cc中1万単位以上)の腹腔内注入の場合、及び開腹手術時に腹腔内に使用すると癒着発生を認める

という意見が多い(田北^⑥、丸山^⑦、鈴木^⑧、永田^⑨)。SMに関しては、田北^⑥、永田^⑨等は癒着発生作用は殆どないと述べている。

著者の実験では、高濃度PcとしてPc 2万単位を蒸留水1ccに溶解し腹腔内に使用した全例に癒着発生をみたが、同単位を7% PVP液に溶解使用した例では明らかに癒着防止効果が認められた。従つて高濃度のPc乃至抗生物質を腹腔内に注入する際は、PVP液と併用すればPcの作用時間の延長、癒着発生防止を期待しえよう。

SMは10%溶液を使用したのが、対照群、7% PVP液使用群共に癒着発生を認めず、SMは癒着発生作用が少いものと考えられ、諸家の報告と略々同様の結果をえている。

腸管吻合時に7% PVP液を腹腔内に使用すると吻合部に癒着がみられることは少く、吻合部自体も肉眼的に異常はなく、又組織学的にも漿膜面の変化はPVP液非使用例に比べ軽度であり、しかも特に癒合障害像と思われるような変化は認められなかつた。

従つて7% PVP液は腸管吻合時にも安心して使用することができ、吻合時に起る汚染、漿膜損傷により起る癒着をも軽減しうと思われる。

癒着防止効果があると報告されている薬剤中、ACTH、ナイトロミン、トリプシン、コンドロイチン硫酸の防止効果と7% PVP液の防止効果を併せ考察すると、ACTHについては、栗田^⑩はラツテを用い1日2回0.5mg、又は1日1mg 1回以上の筋肉注射を行い癒着防止効果を認め、Luttwak^⑪もラツテを用い100gにつき1mg以上の腹腔内投与により、又Sch-einberg^⑫、DeSanctis^⑬は、犬、ラツテ等に筋肉注射を数回行い効果を認めている。

著者は生理食塩水6cc中ACTH 1mg及び3mgを含む溶液を腹腔内に注入し防止効果を認めたが、1mgと3mg使用時の防止効果の差違は明らかでない。又ACTH 1mgを7% PVP液6ccに溶解使用した場合、ACTH単独使用、7% PVP液併用、7% PVP液単独使用の3群の間に明らかな防止効果の差違を見出しえなかつた。従つてACTHに代り7% PVP液使用で充分癒着防止がはかれると思われる。

ナイトロミンについては、山田^⑭、堀口^⑮、劉^⑯等はいづれも1000倍溶液を用い、又劉^⑯は腹腔内投与後ビニール管を腹腔内に留置して引き続きその後も2～3回注入を行うことを推奨している。

著者の実験では、1000倍液6ccを腹腔内に注入してかなりの防止効果が認められ、更に7% PVP液を溶媒に用いた場合には、ナイトロミン、又は7% PVP

液単独使用群よりも優れた防止効果が認められたので、7% PVP 液を併用すれば、劉^⑩が述べている如きビニール管留置の必要もなくなるのではなからうかと考えられる。

トリブシンについては、実験的に犬を用いて、星川^③、成田^⑦等は2~3万単位を腹腔内へ注入し、田北^⑥は5000単位を腹腔内局所へ用いて防止効果があつたと述べている。

著者はトリブシン1000単位及び2000単位を含む生理食塩水6ccを夫々腹腔内に注入した所、2000単位使用群で効果を認めたので、更にトリブシン2000単位を7% PVP 液6ccに溶解して腹腔内に注入して防止効果を検討すると、トリブシン単独使用群よりは効果を認めたが、7% PVP 液単独使用群との間には特に差を認めることはできなかった。

コンドロイチン硫酸については、脇坂^⑨等は家兎に1%溶液15cc以上用いると癒着防止効果があるといっているが、著者はラットの腹腔内に1%液6ccを注入したが防止効果は幾分少いように思われ、又7% PVP 液にコンドロイチン硫酸を1%に溶解して用いた場合も7% PVP 液単独使用群と大差がなく、併用により防止効果が増強されるとは判定しがたかつた。

本研究は、腹腔内癒着防止を腸管の接着を妨げる方法で試みているのであるから、腹腔内に注入したPVP 液が注入後何時間残留するか重要な課題となるわけである。殊に春山^⑧やTrompke^④等は、癒着発生は腹膜等の損傷後3~4時間で起り、従つて防止薬液は3~4時間以内に作用させなければ効果がないと述べている。これらの点より考えれば、7% PVP 液は少くとも8時間は腹腔内に残留しているので充分腸管接着を妨げ癒着防止をはかれるものと考えられる。

高分子の7% PVP 液を腹腔内に注入した際は循環血漿量へ殆ど影響を与えないように思われる。しかし本剤の如き高分子高張液を静脈内に注射すると、相当緩徐に注射しても、間もなく呼吸が努力性且つ不整となり遂には死亡した動物もあり、危険を伴うので充分注意すべきものと考えられる。

体内に入ったPVPについては、その大部分が腎より排泄されるといわれている。

PVPの定量は、初期にはZipf^⑪の方法によつて行われていたが、操作が複雑で信頼度も低かつた。又Throter^⑫等の行つた光電比色法も、測定に際して厳重な制限があつて適當ではない。従つて著者は、PVPが灰度と結合しやすい性質を利用したRavin^⑬の方法を用いてPVP・I¹³¹を作り、腹腔内注入時に尿中に

排泄されたカウント数をGeiger計数管で測定した。

一方Levy^⑭の方法によりBeckman氏装置を用いて腹腔内注入時の尿中排泄量を定量した。

PVP液投与後の尿中排泄に関しては、Weese^⑮は家兎を用い、0.85~1g/kgの割合で静注した場合24時間で、平均分子量25,000のもの80~95%、40,000のもの46~76%、50,000のもの37~50%が排泄されると述べ、Hecht^⑯は犬を用い平均分子量30,000のPVP液を50mg/kgの割合で静注したが尿中への排泄は67±6%だつたと述べている。

更にLoeffler^⑰等はK値28~32のPVP・C¹⁴を0.8g/kgの割合で家兎に静注し、72時間で68%が排泄されたといひ、Ravin^⑱もK値32のPVP・I¹³¹を犬に投与して72時間に尿中へ90%が排泄され、K値が増すにつれて排泄量は減少すると述べている。又Weese^⑮は腹腔内に注入すれば排泄がおくれ排泄量も減少するといっている。

著者はPVP・I¹³¹を用いて、腹腔内注入後の尿中排泄量を測定した。K値30の7% PVP・I¹³¹ 6ccを腹腔内に注入すると、5日間に平均66.2%が尿中に排泄され、Levy^⑭の定量法でも2日間に平均51.9%の排泄をみた。又両者共その大部分は最初の24時間内に排泄されている。

従つて著者の実験による尿中への排泄傾向は諸家の報告に近似であるがその値には尙幾分の開きがある。これは腹腔内注入の際は、吸収も多少遅れること、又同じK値のPVPでもその含有する分子量の巾に多少の相違がある為と考えられる。

以上7% PVP液について癒着防止効果の顯著であること、組織学的所見及び代謝よりみて生体へ著しい障害を与えないことが判明した。

一方PVP液と同様に高分子膠質溶液であるアルギン酸ソーダの高張液を試作して癒着防止効果並びに生体への影響を検討し、併せてPVP液との比較検討を試みた。

アルギン酸ソーダ液は、近時友田、井口、高山等によりPlasma Expanderとして紹介されており、又佐藤^⑲、関谷^⑳はアルギン酸ソーダ膜を作つて癒着防止を試みているが、高濃度液を癒着防止の目的で腹腔内に注入した例はない。そこで著者は高濃度Al-G液を癒着防止の目的で腹腔内に注入した。

Al-G液もやはり濃度が増すにつれて防止効果が現われ、0.8%以上の濃度で防止効果が認められたが、腸一大網膜間の癒着をも防止するには1.0%以上の濃度液が必要とされた。

この1.0%以上の濃度のAl-G液の生体への影響を

組織学的に検討すると、1.0%液では、肝、腎、脾、リンパ腺等に軽度の変性像、腹壁手術創及び盲腸漿膜に異物性反応の細胞浸潤が認められたが、いずれも投与後2~3週をすぎれば変化は消退してきた。1.3%液では1.0%液に比べ腎尿管上皮、肝細胞等の変性像或は盲腸漿膜における細胞反応、結合組織増殖等がかなり強く出現した。

土屋^⑩も Al-G 液の濃度が増すにつれて著者のえた所見と同様の変化が強く臓器に現われるが、粘度4, 1.5%液の場合を除き投与後3週間以内に変化は概ね消失すると述べている。

以上の実験成績及び組織学的所見より1.0%液が至適濃度と考えられた。

再癒着防止効果をみるために癒着剥離後1.0% Al-G液6ccを注入した群は、手術創の化膿が強かつたため十分な効果が得られなかつたが、高度の炎症を伴わなければ防止効果を示すものと考えられる。

又高濃度Pcと1.0% Al-G液を併用すると7% PVP液と同様癒着防止効果が認められた。

しかし7% PVP液と1.0% Al-G液とを癒着防止効果の面より、又組織学的な面より比較すると、1.0% Al-G液の方が組織変化は注入当時は幾分強く現われ、しかも防止効果は7% PVP液にやゝ劣る点より7% PVP液の方がより好ましい癒着防止剤であると考えられる。

しかし両者共に従来の薬液に比すれば、使用方法は簡単であり、しかも防止効果は顕著である。

従つて開腹時に、腹膜、漿膜に対して機械的刺戟及び化学的刺戟を強く与えなければ、又癒着剥離を行つた場合も、腹膜、漿膜の損傷が高度でなければ、7% PVP液乃至1.0% Al-G液を術後腹腔内に注入して、可成りの癒着防止を計りうるものと考えられる。

一方腹腔内に軽度の炎症の存在する際も、上記薬液と抗生物質等を併用注入して或る程度の癒着を防止しうるものと思われる。

結 論

腹腔内癒着防止に関しては、古くから多数の研究が行われてきたが満足すべき方法は少い。著者は高分子膠質溶液であるPVP液(K値30, 平均分子量40,000), 並びに Al-G液(重合度80~100)を術後腹腔内に注入し、その癒着防止効果を実験的に検討し次の結論をえた。

1) 腹腔内に注入するPVP液は7%液、Al-G液は1.0%液が至適濃度と考えられた。

組織学的には、PVP液に比しAl-G液の方がやゝ障害程度が強いように思われたが、両者共に2~3週に

て障害像は回復し、特に薬液により機能障害を起すと考えられるような障害像は認められなかつた。

2) 7% PVP液の癒着防止効果は、異物により発生する癒着に対しては少いが、化学的刺戟により発生する癒着に対してはやゝ効果があり、機械的刺戟による癒着に対しては最も顕著であつた。

3) 癒着剥離後、7% PVP液、1.0% Al-G液を腹腔内に注入すると、異物、高度の漿膜損傷、高度の炎症がない限り、再癒着を防止しえた。

4) 7% PVP液、1.0% Al-G液共に高濃度Pcの腹腔内投与による癒着発生を防止しえた。

5) 腸管吻合時に7% PVP液を使用しても組織学的に吻合部の癒合機転に影響を及ぼさず、吻合時の汚染、漿膜損傷によつて起る癒着をも減少せしめた。

6) ACTH、ナイトロミン、トリプシン、コンドロイチン硫酸は、単独でも癒着防止効果が認められたが、これらの薬液を7% PVP液に溶解使用すると、7% PVP液とナイトロミンとの併用群のみ、7% PVP液単独使用群よりやゝ効果が優れたが、他の薬剤との併用の際は7% PVP液単独使用群と大差がなかつた。

7) ラットの腹腔内に7% PVP液6ccを注入した場合の腹腔内残留時間は、少なくとも8時間以上であつた。排泄は注入量の46.3~84.1% (平均61.4%)が尿中へ排泄され、その大部分は最初の24時間内に排泄された。

8) 7% PVP液腹腔内注入後の循環血漿量は殆ど影響が認められなかつた。

御指導、御校閲を賜つた星子直行教授、東北大学岩月賢一教授並びに終始御協力を戴いた小林滋講師に衷心より感謝する。

組織学的検索については、信州大学医学部第一病理学教室矢川寛一助教授の御教示によるもので、こゝに附記して感謝の意を表する。

PVP液は杏林製薬、Al-G液は共成製薬より提供されたものである。

本研究の一部要旨は第19回日本臨床外科医会総会及び第57回日本外科学会総会にて発表した。

参 考 文 献

- ① Payr, F.: Zbl. Chir. 49: 2, 1922. (10より引用).
- ② Walton, R. P.: J. Pharmac. & Exp. Therap. 15: 403, 1930. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 28: 922, 1931.
- ③ 星川 信・等: 臨外, 9: 680, 昭29.
- ④ 栗田彰三・等: 日外会誌, 56: 803, 昭30.
- ⑤ 島貫常雄・等: 臨外, 11: 683, 昭31.
- ⑥ 田北周平: 治療, 38: 1123, 昭31.
- ⑦ 成田俊三: 手術, 10: 271, 昭31.
- ⑧ 栗田彰三・等: 臨外, 13: 105, 昭33.
- ⑨ 窪田 考: 日外会誌, 25: 1296, 大13.
- ⑩ 木本誠

- 二・松葉卓郎：臨外，4：557，昭24。①松葉卓郎：日外会誌，54：988，昭29。②山田四郎・堀口誠三：日臨外，14：146，昭28。③堀口誠三：日外会誌，56：804，昭30。外科，18：102，昭31。④劉 四郎・等：日外会誌，56：804，昭30。臨外，11：161，昭31。⑤時任純孝・等：日外会誌，56：1248，昭30。⑥吉田利一：日外会誌，58：579，昭32。⑦Scheinberg, S. R. & Saltzstein, H. C.: Arch. Surg. 63: 413, 1951。⑧栗田彰三：日外会誌，53：499，昭27。⑨DeSanctis, A. L. et al: Arch. Surg. 71: 523, 1955。⑩Luttwak, E. M. et al: Arch. Surg. 75: 96, 1957。⑪佐藤 讓・等：日外会誌，53：494，昭27。⑫Wright, L. T. et al: Proceed. Society Exp. Biol. & Med. 75: 602, 1950。⑬阿部雅彦・北川克己：北海道医誌，28：61，昭28。⑭Luttwak, E. M.: Arch. Surg. 68: 69, 1954。⑮脇坂順一・富田 久：日臨外，19：98，昭33。⑯河瀬 修：久留米医誌，19：2027，昭31。⑰青山徹蔵・久家甚之助：日外会誌，18：150，大6。⑱Müller, P.: Arch. Gyn. 28: 448, 1886。(10より引用)。⑲Marvel, E.: J. A. M. A. 49: 986, 1907。(10より引用)。⑳Bainbridge, W. S.: Ann. Surg. 49: 305, 1909。(10より引用)。㉑Johnson, H. L.: New Engl. J. Med. 199: 661, 1928。(10より引用)。㉒Merkle, H. J.: Am. J. Surg. 65: 210, 1944。(10より引用)。㉓高和寿次：日外会誌，43：515，昭17。㉔Pope, S.: Ann. Surg. 63: 205, 1916。㉕保々輝雄：日新医学，7：147，大6。㉖Schmidt, W.: Arch. Kl. Chir. 54: 1031, 1941。(10より引用)。㉗三木久雄・佐谷秀雄：京府医大誌，14：9，昭10。㉘Lehman, E. P. et al: Ann. Surg. 111: 427, 1940。Arch. Surg. 43: 933, 1941。Ann. Surg. 118: 612, 1943。㉙Massie, F. M.: Ann. Surg. 121: 508, 1945。(10より引用)。㉚Davidson, M. M. & Park, R.: Arch. Surg. 59: 300, 1949。㉛White, B. M.: Ann. Surg. 130, 942, 1949。㉜間狩 考：ヒルドイド，2：(6, 7) 10, 1958。㉝Martin, A.: Zschr. Geburtsh. u. Gyn. 15: 293, 1888。(10より引用)。㉞Wilkie, D. P. D.: Surg. Gyn. & Obst. 10: 126, 1910。(10より引用)。㉟Hirschel, G.: Zbl. Chir. 38: 1022, 1911。(10より引用)。㊱Moris, R. T.: Tr. Am. Ass. Obst. & Gyn. 4: 128, 1892。(10より引用)。㊲Busch, u. Bibergeil: Arch. f. Klin. Chir. 87: 99, 1908。(33より引用)。㊳Williamson, C. S. & Mann, F. C.: Surg. Gyn. & Obst. 34: 674, 1922。(10より引用)。㊴Vogel, C.: Ergebn. Chir. u. Orthop. 16: 28, 1923。(10より引用)。㊵麻生 弘：外科宝函，22：310，昭28。㊶高谷三治：長崎医誌，22: 1114, 昭19。㊷関谷俊夫：北海道医誌，31: 402, 昭31。㊸柏原 允：北海道医誌，31: 606, 昭31。㊹Upplegger, H.: Chirurg. 27: 365, 1956。㊺Mussgnug, G.: Chirurg. 27: 543, 1956。㊻Ravin, H. A. et al: New Engl. J. Med. 247: 921, 1952。㊼Levy, G. B. & Fergus, D.: Anal. Chem. 25: 1408, 1953。㊽斉藤正行：光電比色法による臨床化学検査。(南山堂) 266, 昭28。㊾斉藤 溥：外科，16: 295, 昭29。日外会誌，55: 676, 昭29。㊿Perry, J. F. et al: Ann. Surg. 142: 810, 1955。①Robinson, B.: Ann. Surg. 25: 332, 1897。②Bargmann, W.: Virchow's Arch. Pathol. Anatom. Physiol. Klin. Med. 314: 162, 1947。③Fresen, O. u. Weese, H.: Beitr. Pathol. Anatom. allg. Path. 112: 44, 1947。(W. Reppe: Polyvinylpyrrolidone. Monographien zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“ Nr 66: 34, より引用)。④Beinhold, J. G. et al: Arch. Surg. 65: 706, 1952。⑤丸山邦夫・河村ゆか子：名古屋市立医学会誌，3: 206, 昭28。⑥鈴木 茂・栗田彰三：日外会誌，52: 395, 昭26。外科，15: 54, 昭28。⑦永田鼎作・上田昭夫：日消誌，54: 336, 昭32。⑧春山広臣：日外会誌，54: 658, 昭28。⑨Trompke, R. u. Siegner, R.: Langenbecks Arch. u. Dtsche. Z. Chir. 281: 323, 1956。⑩Zipf, K.: Klin. W. 23: 340, 1944。⑪Thrower, W. R. & Campbell, H.: Lancet 260: 1096, 1951。⑫Weese, H.: Dtsch. med. W. 76: 757, 1951。⑬Hecht, G.: Pereston-N 文献集 第3輯 (バイエル薬品部) 29。⑭Loeffler, R. K. & Scudder, T.: Am. J. Clin. Path. 23: 311, 1953。⑮土屋昌武：福岡医学誌，42: 24, 昭26。