

# 岡山大学温泉研究所報告

## 第 33 号

昭和 39 年 3 月 発行

### 腸管癒着症に関する研究

#### 第 3 篇 腸管癒着防止に関する実験的研究

岡山大学温泉研究所 医学部門 外科  
(指導 岡山大学医学部 砂田輝武教授)

大 谷 満

#### 第 1 章 緒 言

著者は前編で、癒着惹起法及び癒着発生機序に関する実験を行ったが、本編では各種薬剤による癒着防止効果を検討する目的で動物実験を行った。用いた薬剤は近年報告されたもの、或いは古くから用いられ、現在尚その価値を失っていないもの、又は著者によって初めて試みられたもの等 7 種類に亘り、これらを用いた実験結果から著者の所謂癒着抑制係数を求めてその効果を比較検討し、いささかの考察を加えて今後の研究の一助たらしめんと考え、諸賢の御批判を仰ぐ次第である。

#### 第 2 章 実験材料及び実験方法

##### 第 1 節 実験材料

###### I. 実験動物

第 2 編で述べた如く、体重 100g 前後の雄性ラットを使用した。

###### II. 薬 剤

実験目的に従って次の各薬剤を使用した。

1. Dexamethasone. 2. Prednisolone T.

B. A. (Codalcortone T. B. A. として市販).

3. Alpha-chymotrypsin (Kimopsin として市販). 4. Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate (S-Adchnon として市販). 5. 1% Chondroitine 硫酸. 6. Al(OH)<sub>3</sub>. 7. Al. monostealate. 8. 7% Polyvinylpyrrolidone (腹腔用 Plasgen として市販). 9. Streptokinase, Streptodornase (Varidase として市販). 10. Hyaluronidase.

##### 第 2 節 実験方法

###### I. 癒着起因操作

第 2 編で述べた如く、ラット下腹部を 5% ヨードチンキで消毒し、正中切開により盲腸部を腹腔外に出し、これに 5% ヨードチンキで化学的損傷を加えた後、充分塗布液の乾燥するのを待って腹腔内に還納した。

###### II. 観察期間

第 2 編で述べた理由により、主として癒着の完成される 7 日目前後を中心として再開腹した。使用した薬剤の性状に従って、比較的

早期から、2ヶ月間に亘って観察した例も含まれる。

### III. 実験結果判定基準及び癒着抑制係数 算出法

1. 肉眼的に全く癒着のないもの、又は癒着治療を営んだと考えられるもの、この癒着度を(-)又は0と判定する。
2. 線維素による膠着状態を呈するもの、これを癒着度(±)又は0.5とする。
3. 用手剥離容易なもの、又は線維性癒着と考えられるもの、これを癒着度(+),又は1とする。
4. 用手剥離困難なもの、又は剥離によって肉眼的に明らかな漿膜欠損を招くもの、又は鋭的剥離可能なもの。癒着度(++)又は2とする。
5. 用手剥離によって腸内容の漏出するもの、或いは2ヶ所又は数ヶ所の腸壁が高度に癒着して団塊を形成するもの、これを癒着度(+++)又は3とする。

又2ヶ所以上の癒着が各々独立して認められる場合は、癒着度の大きいものを採用してその動物の癒着度とした。次に、使用した各薬剤の癒着抑制効果判定の一助として、次の如き算定法に従って数値を求め、これを癒着抑制係数と名付けた。即ち

癒着抑制係数＝

$$\frac{\text{対照実験動物癒着度累計}}{\text{対照実験動物数}} \div \frac{\text{抑制実験動物癒着度累計}}{\text{抑制実験動物数}}$$

### IV. 組織学的所見

一定の観察期間を経て肉眼的所見を上述の判定基準に従って記載した後、癒着部組織片を採取して10% Formalin 溶液で固定した。固定後は切除面を上向きにしてパラフィンに

包埋したものを横断面の切片となし、H. E 染色及び Al 染色を施した。

### 第3節 動物群の編成

1. 対照実験群 (癒着起因操作のみ)
2. 1% Chondroitine 硫酸 (以下1% Ch. と略す) 腹腔内注入群。
3. Al(OH)<sub>3</sub> 7% P. V. P. 液懸濁液腹腔内注入群。
4. Al(OH)<sub>3</sub> オリーブ油懸濁液腹腔内注入群。
5. Alpha-chymotrypsin (以下K. と略す), Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate. (以下 Ad. と略す) 併用皮下注射群。
6. K. 皮下注射群。
7. K. 腹腔内注入群。
8. Prednisolone T. B. A. (以下 T. B. A. と略す), 1% Ch. 併用腹腔内注入群。
9. Dexamethasone (以下 Dex. と略す) 腹腔内注入群。
10. Dex. 皮下注射群。
11. Dex., Ad. 併用腹腔内注入及び皮下注射群。
12. Dex., Ad. 併用皮下注射群。
13. Hyaluronidase (以下 Hy. と略す) 腹腔内注入群。

### 第3章

#### 1 群

対照実験として5%ヨードチンキ盲腸部塗布による癒着発生状況を肉眼的に見ると表1の如くであった。この実験では全例に癒着を認めた。

#### 2 群

対照群と同一の癒着起因操作を加えた後、

1% Ch. を腹腔内に1回注入すると表2の如く、注入量の多少に拘わらず、1例を除く全例に(+)~(++)の癒着を認めた。次に中等度の癒着を剝離した後、1% Ch. を注入し

た場合には、剝離前の状態よりも一層癒着が増強する結果が得られた。癒着抑制係数(以下係数と略す)は前者、即ち癒着起因操作と同時に注入したものでは0.93、後者、即ち剝

表1 対 照 群

| 番号  | 経過  | 癒着   | 備           | 考        |
|-----|-----|------|-------------|----------|
| 201 | 1日  | (+)  | 盲腸一大網       | 浮腫(卅)    |
| 202 | 2日  | (+)  | 盲腸<小腸<br>大網 | 浮腫(++)   |
| 203 | 3日  | (+)  | 盲腸一壁腹膜      | 浮腫(+)    |
| 204 | 3日  | (+)  | 盲腸一肝        | 浮腫(+)    |
| 205 | 5日  | (++) | 盲腸<小腸<br>大網 |          |
| 206 | 5日  | (++) | 盲腸一大網       |          |
| 207 | 7日  | (+)  | 盲腸<盲腸<br>大網 |          |
| 208 | 7日  | (++) | 盲腸一大網       |          |
| 209 | 16日 | (++) | 盲腸<盲腸<br>大網 | 索状, 一部膜状 |
| 210 | 32日 | (++) | 盲腸一大網       |          |

表2 1% Chondroitin 硫酸腹腔内投与群

| 番号  | 投与量及び投与方法    | 経過  | 癒着        | 備             | 考       |
|-----|--------------|-----|-----------|---------------|---------|
| 211 | 3ml腹腔内       | 8日  | (+)       | 膜様癒着多発        |         |
| 212 | 全 上          | 8日  | (++)      | 盲腸一壁腹膜        |         |
| 213 | 全 上          | 8日  | (++)      | 盲腸一膀胱周囲組織     |         |
| 214 | 4ml腹腔内       | 14日 | (++)      | 盲腸<盲腸<br>大網   |         |
| 215 | 全 上          | 14日 | (++)      | 盲腸<盲腸<br>大網   |         |
| 216 | 5ml腹腔内       | 6日  | (-)       |               |         |
| 217 | 全 上          | 16日 | (+)       | 膜様癒着多発        |         |
| 218 | 6ml腹腔内       | 8日  | (++)      | 盲腸一大網         |         |
| 219 | 全 上          | 8日  | (++)      | 盲腸一大網         | 係数=0.93 |
| 220 | 癒着剝離後 4ml腹腔内 | 6日  | (+)→(++)  | 盲腸一大網, 団塊形成   |         |
| 221 | 全 上          | 7日  | (++)→(卅)  | 大網団塊形成        |         |
| 222 | 全 上          | 7日  | (+)→(卅)   | 大網団塊形成        |         |
| 223 | 癒着剝離後 5ml腔腹内 | 7日  | (+)→(+)   | 盲腸一盲腸         |         |
| 224 | 全 上          | 7日  | (+)→(++)  | 盲腸一膀胱周囲組織, 索状 |         |
| 225 | 全 上          | 7日  | (++)→(++) | 盲腸一大網         | 係数=0.64 |

註: (+)→(++) : 剝離前(+)の状態から剝離後(++)の状態に変化したことを示す。  
(++)→(++) : 剝離前後で変化のないことを示す。

離後注入したものでは0.64を示し、いずれも抑制効果のないことが認められた。

### 3 群

7% P. V. P 溶液の中に10%の割合に Al(OH)<sub>3</sub>、2%の割合に Al. monostealate を添加、懸濁した液を作製し、これを煮沸滅菌してその2mlを癒着起因操作直後腹腔に注入した。その結果は表3に見られる如く、5ml及び4ml注入各1例で癒着形成が阻止されていた。この2例は盲腸の操作部位が粥状を呈した Al(OH)<sub>3</sub> の膜様物質で被覆されていたものである。他の例では一般に Al によると思われる異物反応が著しく、組織学的には漿膜面に広範な肉芽組織が形成され、多数の無

構造物質が認められた。この無構造物質の周囲には、組織球性細胞の増殖と、異物巨細胞が出現し、一方 Al 染色にて上述の無構造物質が陽性であることを確認した。写真(1, 2参照) この実験における係数は0.94を示した。

### 4 群

3群で用いた7% P. V. P 液の代りにオリブ油を用い、10%の割合で Al(OH)<sub>3</sub> を懸濁させたものを主として操作部位に塗りつけるようにして、その2mlを腹腔内に注入した。その結果は表4の如く、3群と同様に異物反応著しく、時日の経過と共に漸次強固な癒着が形成される傾向が見られた。本群の係

表3 10%Al(OH)<sub>3</sub>, 2%Al. monostealate7%P.V.P. 懸濁液注入群

| 番号  | 投与量及び投与方法 | 経過  | 癒着   | 備           | 考       |
|-----|-----------|-----|------|-------------|---------|
| 231 | 1ml 腹腔内   | 4日  | (卅)  | 盲腸を中心に団塊形成  |         |
| 232 | 1ml 全上    | 7日  | (+)  | 盲腸<小腸<br>大網 |         |
| 233 | 4ml 全上    | 2日  | (-)  | 粥状物質で被覆     |         |
| 234 | 4ml 全上    | 12日 | (卅)  | 盲腸<小腸<br>大網 |         |
| 235 | 4ml 全上    | 20日 | (卅)  | 盲腸<小腸<br>大網 |         |
| 236 | 5ml 全上    | 6日  | (-)  | 盲腸に膜様物が附着   |         |
| 237 | 5ml 全上    | 6日  | (+)  | 全上          |         |
| 238 | 5ml 全上    | 14日 | (++) | 盲腸-盲腸       |         |
| 239 | 5ml 全上    | 14日 | (++) | 大網<盲腸<br>小腸 |         |
| 240 | 5ml 全上    | 16日 | (+)  | 盲腸-盲腸       | 係数=0.94 |

表4 10%Al(OH)<sub>3</sub> オリブ油懸濁液注入群

| 番号  | 投与量及び投与方法 | 経過  | 癒着   | 備               | 考       |
|-----|-----------|-----|------|-----------------|---------|
| 250 | 2ml 腹腔内   | 7日  | (+)  | 盲腸-小腸, 小腸変色, 膜様 |         |
| 251 | 全上        | 7日  | (+)  | 盲腸<小腸<br>大網     | 小腸変色    |
| 252 | 全上        | 14日 | (+)  | 小腸<大腸<br>盲腸<壁腹膜 |         |
| 253 | 全上        | 20日 | (卅)  | 盲腸-大網           |         |
| 254 | 全上        | 60日 | (++) | 盲腸-大網, 索状       | 係数=0.94 |

数も亦0.94を示した。

5 群

滲出液中において起る Fibrinogen→Fibrin の機序については、血液凝固機転と同一のものとして説明されているが、生じた Fibrin が癒着形成の一大因子であることも亦第2編において述べた通りである。著者はこの Fibrin を融解排除する目的で K. を、血管壁の強化を図って炎症性滲出液を抑制する目的で Ad. を用いて癒着抑制効果を検討した。術前 K. 1.0Ch. u.\*/kg, Ad. 1.0mg/kg を夫々皮下注射し、癒着起因操作後 Ad. 1.0mg/kg を連続4日間皮下注射した結果は表5の如く5例中3例に癒着(+), 他の2例は全く癒着を認め得なかった。これに反して K. 1.0Ch. u./kg, Ad. 1.0mg/kg を術前1回皮下注射したのみのものでは(++)乃至(++)の癒着を形

成し、前者に比較して劣る成績が得られた。即ち係数で比較すると、前者の2.50に対して後者は0.68を示し、この実験に関する限りは、術後併用した Ad. の皮下注射により癒着は或程度抑制され、K. と Ad. の併用1回使用は却って癒着を助長せしめるが如き結果が得られた。

6 群

前群に続いて K. の単独使用が癒着に及ぼす影響を検討する目的で、表6の如く術前 K. 1.0Ch. u./kg を1回皮下注射した結果は、7日後所見で癒着は或程度抑制され、係数1.50を示した。次に K. の注射量を増加して、K. 5.0Ch. u./kg を術前1回、及び術後3日間連続夫々皮下注射したもの、即ち総量 20.0Ch. u./kg 皮下注射したものでは前者に比較して可成り高度な癒着を生じ、係数は0.75を示し

表5 Alpha-chymotrypsin, Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate 併用皮下注射群

| 番号  | 投与量及び投与法                                    | 経過  | 癒着   | 備      | 考              |         |
|-----|---|-----|------|--------|----------------|---------|
| 261 | K.0.1Ch.u.<br>Ad.0.1mg 術前皮下注射,術后Ad.0.1mg×4日 | 6日  | (-)  | 盲腸壁肥厚  |                |         |
| 262 | 全 上   | 6日  | (+)  | 盲腸一大網  |                |         |
| 263 | 全 上   | 6日  | (-)  |        |                |         |
| 264 | 全 上   | 6日  | (+)  | 盲腸一盲腸  |                |         |
| 265 | 全 上   | 6日  | (+)  | 盲腸一壁腹膜 | 係数=2.50        |         |
| 266 | K.0.1Ch.u. } 術前皮下注射<br>Ad.0.1mg }           | 6日  | (++) | 盲腸一大網  |                |         |
| 267 |   | 全 上 | 6日   | (+++)  | 盲腸<小腸 } 広範囲    |         |
| 268 |   | 全 上 | 6日   | (++)   | 盲腸一大網          |         |
| 269 |   | 全 上 | 6日   | (++)   | 盲腸一大網          |         |
| 270 |   | 全 上 | 6日   | (++)   | 盲腸<壁腹膜 }<br>大網 | 係数=0.68 |

註： K. =Alpha-chymotrypsin.  
Ad. =Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate.

\* 国際単位が定められていないためエーザイ株式会社に従い、その単位をCh. u. で表した。  
5Ch. u. は純結晶の約1mgに相当する。



内に注入してその影響を見た。T. B. A. 6mg 即ち 60mg/kg を一度に注入することは常識を越えた過量投与であり、当然腸穿孔、出血傾向、創傷治癒遅延、その他の Corticosteroid による副作用が予期されたが、その結果は表

8に見られる如く癒着の面より見れば、ほぼ全例に盲腸穿孔、団塊形成、腹膜炎等を認め、癒着はそのため却って増強されたものと考えられた。全身状態を観察する目的でこの内3例は術後14日目まで観察したが、副腎皮

表 8 Prednisolone T. B. A., 1%Chondroitin 硫酸併用腹腔内注入群

| 番号  | 投与量及び投与法                          | 経過   | 癒着  | 備             | 考       |
|-----|-----------------------------------|------|-----|---------------|---------|
| 301 | Ch. 1.7ml } 腹腔内<br>T. B. A. 6mg } | 7 日  | (+) | 盲腸穿孔一壁腹膜      |         |
| 302 | 全 上                               | 7 日  | (+) | 盲腸穿孔一大網       |         |
| 303 | 全 上                               | 7 日  | (+) | 全 上           |         |
| 304 | 全 上                               | 6 日  | (+) | 盲腸穿孔<小腸<br>大網 |         |
| 305 | 全 上                               | 6 日  | (+) | 盲腸壊死<小腸<br>大網 |         |
| 306 | 全 上                               | 14 日 | (+) | 盲腸壊死一大網団塊形成   |         |
| 307 | 全 上                               | 14 日 | (+) | 盲腸一大網、団塊形成    |         |
| 308 | 全 上                               | 14 日 | (+) | 盲腸一大網         |         |
| 309 | 全 上                               | 4 日  | (+) | 盲腸穿孔一大網       |         |
| 310 | 全 上                               | 4 日  | (+) | 全 上           | 係数=0.94 |

註：Ch. =1%Chondroitin硫酸液。  
T. B. A = Prednisolone T. B. A. 水性懸濁液。

表 9 Dexamethasone 腹腔内注入群

| 番号  | 投与量及び投与法       | 経過   | 癒着  | 備               | 考       |
|-----|----------------|------|-----|-----------------|---------|
| 311 | Dex. 0.8mg 腹腔内 | 7 日  | (+) | 盲腸一壁腹膜          |         |
| 312 | 全 上            | 7 日  | (+) | 盲腸一壁腹膜          |         |
| 313 | 全 上            | 7 日  | (+) | 盲腸<壁腹膜<br>小腸    |         |
| 314 | 全 上            | 7 日  | (+) | 盲腸一大網           |         |
| 315 | 全 上            | 7 日  | (+) | 盲腸<小腸<br>大網     |         |
| 316 | Dex. 1.0mg 腹腔内 | 6 日  | (-) |                 |         |
| 317 | 全 上            | 6 日  | (+) | 盲腸一小腸間膜         |         |
| 318 | 全 上            | 8 日  | (+) | 盲腸一大網           |         |
| 319 | 全 上            | 8 日  | (+) | 盲腸<小腸<br>膀胱周囲組織 |         |
| 320 | Dex. 2.0mg 腹腔内 | 7 日  | (+) | 盲腸穿孔一小腸間膜、団塊形成  |         |
| 321 | 全 上            | 10 日 | (+) | 盲腸穿孔一大網、団塊形成    |         |
| 322 | 全 上            | 10 日 | (+) | 盲腸穿孔一壁腹膜        |         |
| 323 | 全 上            | 8 日  | (+) | 盲腸一大網、膿苔附着      | 係数=0.85 |

註：Dex. =Dexamethasone.

質抑制によると考えられる諸種の変化は認められなかった。本群の係数は0.94を示し、対照群に劣る成績であった。

### 9 群

本群においても過量の Corticosteroid, 即ち水溶性Dex. の8.0mg/kg, 10.0mg/kg, 20.0mg/kgを夫々2mlの生食水に含有する如く調製し, これを癒着起因操作直後の腹腔内に注入した。その成績は表9の如く僅か1例に癒着(-)を見るのみで, Dex. の濃度の増加につれて, 特に20.0mg/kg注入例においては盲腸部の穿孔を来すもの多く, 腹膜炎による癒着増強作用が認められた。写真4参照。この成蟹から少量のDex. 使用法により或程度の癒着抑制効果が期待出来るものと考えられた。因に本群の係数は0.85で, 前群よ

りも劣る成績であった。

### 10 群

9群において検討したように, Dex の大量投与, 特に腹腔内注入は有害無益であるため本群では投与量を更に減じて皮下注射による影響を見た。術前Dex. 200r/kg, 術後100r/kg 宛4日間連続皮下注射したもの, Dex. 400r/kgを術前1回皮下注射したもの, 及びDex. 400r/kg 1回皮下注射, 術後4日間連続皮下注射したものに分けて検討した結果は表10の如く, 癒着度(+)のものが多く, 広範なものは見られないが完全に阻止されたものも見られなかった。即ち以上の結果からDex. 400r乃至1.200r/kg皮下注射することによって, 癒着の程度がやや軽減する傾向が示され, 400r/kgと1.200r/kgの投与量の間に癒

表 10 Dexamethasone 単独皮下注射群

| 番号  | 投与量及び投与法                 | 経過  | 癒着  | 備 考             |
|-----|--------------------------|-----|-----|-----------------|
| 325 | Dex. 20r術前皮下, 術後10r×4日皮下 | 7日  | (+) | 盲腸一大網           |
| 326 | 全 上                      | 7日  | (+) | 盲腸一大網           |
| 327 | 全 上                      | 7日  | (+) | 盲腸<壁腹膜<br>大網    |
| 328 | 全 上                      | 10日 | (+) | 盲腸一大網           |
| 329 | 全 上                      | 10日 | (+) | 盲腸一大網           |
| 330 | Dex. 40r術前皮下,            | 7日  | (+) | 盲腸一大網           |
| 331 | 全 上                      | 7日  | (+) | 盲腸<小腸<br>大網     |
| 332 | 全 上                      | 7日  | (+) | 盲腸<小腸<br>腹壁手術創部 |
| 333 | 全 上                      | 7日  | (+) | 盲腸一大網           |
| 334 | 全 上                      | 7日  | (+) | 盲腸一大網           |
| 335 | Dex. 40r術前皮下, 術後20r×4日皮下 | 10日 | (+) | 盲腸<大網<br>腹壁手術創部 |
| 336 | 全 上                      | 10日 | (+) | 盲腸一大網           |
| 337 | 全 上                      | 10日 | (+) | 盲腸一膀胱周囲組織       |
| 338 | 全 上                      | 10日 | (+) | 盲腸<小腸<br>大網     |
| 339 | 全 上                      | 10日 | (+) | 盲腸<小腸<br>大網     |

係数=1.25

註 : Dex. =Dexamethasone.



着抑制効果の差は見られなかった。本群の係数は1.25を示し、やゝ効果ありと判定された。

**11 群**

すでに**5群**において検討されたように、Ad. 皮下注射に癒着抑制効果が見られたことから、Dex. の癒着抑制作用を併用して得られる効果を期待して次の如き実験を行った。癒着起因操作を行う前、Ad. 1.0mg/kgを皮下注射し、術直後Dex. 400r/kgを腹腔内に注入して以後4日間連続Dex. 400r/kg宛皮下注射して6日目及び8日目に再開腹した。結果は表11に見られる如く著しい癒着抑

制効果が認められ、組織学的には血管の拡張と軽度の細胞浸潤を認める程度であった。写真5参照。尚本群の係数は15.00を示し、著しい癒着抑制効果を有することが認められた。

**12 群**

次に前群において行った Dex. 400r/kg腹腔内注入に代えて、操作前 Ad. 1.0mg/kg. Dex. 400r/kgを併用皮下注射し、術後4日間連続400r/kg宛のDex. を皮下注射し、6日目及び10日目に再開腹して得た結果は表12に見られる如く、ほぼ全例に癒着抑制効果が見られ、係数1.25を示し Dex. 400r~1.200r/kg 単独皮下注射群と同一効果と判定された。

表 11 Dexamethasone 腹腔内, Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate 皮下注射併用群

| 番号  | 投与量及び投与方法  | 経過 | 癒着  | 備            | 考        |
|-----|--|----|-----|--------------|----------|
| 350 | Dex. 40r <sub>腹腔内</sub><br>Ad. 0.1mg <sub>皮下</sub> } ×1日・術後Dex. 40r ×4日腹腔内 | 6日 | (-) |              |          |
| 351 | 全 上  | 6日 | (-) |              |          |
| 352 | 全 上  | 6日 | (-) | 盲腸壁肥厚        |          |
| 353 | 全 上  | 8日 | (±) | 盲腸-大網, 膠着    |          |
| 354 | 全 上  | 8日 | (-) | 盲腸壁, 肥厚, 灰白色 | 係数=15.00 |

註：Dex. =Dexamethasone.

Ad. =Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate.

表 12 Dexamethasone, Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate 併用皮下注射群

| 番号  | 投与量及び投与方法  | 経過  | 癒着  | 備                  | 考       |
|-----|--|-----|-----|--------------------|---------|
| 355 | Dex. 40r <sub>腹腔内</sub><br>Ad. 0.1mg <sub>皮下</sub> } ×1日・術後Dex. 40r ×4日腹腔内 | 6日  | (+) | 盲腸一大網              |         |
| 356 | 全 上  | 6日  | (+) | 盲腸一大網              |         |
| 357 | 全 上  | 6日  | (+) | 盲腸一大網              |         |
| 358 | 全 上  | 10日 | (+) | 盲腸<壁腹膜 (手術創)<br>大網 |         |
| 359 | 全 上  | 10日 | (+) | 盲腸一大網              | 係数=1.25 |

註：Dex. =Dexamethasone.

Ad. =Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate.

## 13 群

次に基質中の多糖類の一種たるヒアルロン酸の水解酵素であるところのHyaluronidaseを癒着起因操作直後の腹腔内に注入して癒着に及ぼす影響を検索した。Hy. は生理食塩水で各2ml中1,000V. R. U. (Viscosity Reduction Unit) 及び2,000V. R. U. を含む如く調製し、これを腹腔内に注入した。動物群は(1)術直後2,000V. R. U. を腹腔内に注入し、以後2日間連続同量を腹腔内に注射器で注入するもの、(2)術直後1,000V. R. U. を腹腔内に注入し、術後5日間連続して同量宛を腹腔内に注入するもの、(3)術直後2,000V. R. U. 腹腔内に注入し、以後5日間連続して同量宛腹腔内に注入したものに分けて検討した。その成績は表13の如く、3者の間、即ち投与量の多少による差は認められず、ほぼ

全例において均等に癒着抑制効果が認められ、癒着度は軽く膜様癒着が多く見られた。写真6参照。本群の係数は1.73を示し、11群の実験で示されたDex. 腹腔内、Ad. 皮下投与群に次ぐ成績が得られた。

## 小 括

第3章に述べた実験結果を小括すると、次の如くである。

1. 1%Ch. の腹腔内単独1回注入法は、その投与量の多少に拘わらず癒着抑制効果なく、特に癒着剝離後注入群では、剝離前に比較して増悪する傾向が認められた。
2. Al(OH)<sub>3</sub> を10%の割合に7% P. V. P. 液に懸濁し、これに2%の割合にAl monostealate を添加したもの、或いは7% P. V. P. 液に代えてオリーブ油に懸濁したものを腹腔内に注入しても癒着抑

表 13 Hyaluronidase 腹腔内注入群

| 番号  | 投与量及び投与法           | 経過 | 癒着   | 備                | 考       |
|-----|--------------------|----|------|------------------|---------|
| 360 | 2,000V. R. U. 連続2日 | 7日 | (-)  |                  |         |
| 361 | 全 上                | 7日 | (+)  | 盲腸一大網、やや film 状  |         |
| 362 | 全 上                | 7日 | (+)  | 盲腸一大網、やや film 状  |         |
| 363 | 全 上                | 7日 | (-)  |                  |         |
| 364 | 全 上                | 7日 | (+)  | 盲腸一後腹膜、やや film 状 |         |
| 365 | 1,000V. R. U. 連続5日 | 6日 | (++) | 壁腹膜一大網           |         |
| 366 | 全 上                | 6日 | (±)  | 盲腸一小腸、膠着         |         |
| 367 | 全 上                | 6日 | (±)  | 壁腹膜一大網、膠着        |         |
| 368 | 全 上                | 6日 | (+)  | 盲腸<壁腹膜<br>大網     |         |
| 369 | 全 上                | 6日 | (+)  | 盲腸<壁腹膜<br>大網     |         |
| 370 | 2,000V. R. U. 連続5日 | 6日 | (+)  | 盲腸<壁腹膜<br>大網     |         |
| 371 | 全 上                | 8日 | (+)  | 盲腸一大網            |         |
| 372 | 全 上                | 8日 | (-)  | 盲腸壁肥厚、灰白色を呈す     |         |
| 373 | 全 上                | 8日 | (+)  | 盲腸一大網            |         |
| 374 | 全 上                | 8日 | (++) | 盲腸一大網            | 係数=1.73 |

- 制効果は見出せず、却って $Al(OH)_3$ に起因すると思われる異物反応が著明であった。
3. K. と Ad. の併用皮下注射群では、K. 1.0Ch. u./kg, Ad. 1.0mg/kgを術前皮下注射し、術後4日間連続でAd. 1.0mg/kg 宛皮下注射を併用したものが最も成績良好であった。
  4. K. 単独使用実験では腹腔内注入群の成績が最も悪く、盲腸壁壊死、穿孔等、重篤な症状を呈し、K. 1.0 Ch. u./kgを術前1回皮下注射したものにはやや癒着抑制効果が認められた。
  5. T. B. A. 60mg/kgの如く大量を腹腔内に1回投与すると、予想された通り壊死、穿孔等を生じ、その結果高度な癒着を形成するものが多かったが、創傷治癒遅延、出血傾向等の諸症候は認め難かった。
  6. Dex. 8mg/kg, 10mg/kg及び20mg/kgを夫々腹腔内に注入した実験では癒着抑制効果なく、却って腸壁壊死、穿孔等を招いて腹膜炎を生じ、癒着は増強されていた。
  7. Dex. の術前後に亘る少量皮下注射法で癒着抑制効果が認められ、その適量は400 $\gamma$ /kg~1.200 $\gamma$ /kgの範囲内にあると考えられた。
  8. Ad. 1.0mg/kgを術前1回皮下注射し、Dex. 400 $\gamma$ /kgを術直後腹腔内に注入し、以後4日間連続でDex. 400 $\gamma$ /kg宛皮下注射したものでは著しい癒着防止効果が得られた。
  9. Dex. 400 $\gamma$ /kg, Ad. 1.0mg/kgを術前1回皮下注射した実験では、やや癒着を抑制する効果が認められた。
  10. Hy. を術直後腹腔内に10,000V. R. U./kg乃至20,000V. R. U./kg注入し、以後2乃至5日間連続で同量宛注入することによって、可成り著明な癒着抑制効果が得られた。
  11. 癒着抑制係数について検討すると、1) Dex. の少量腹腔内注入、Ad. 皮下注射併用。2) Hy. 腹腔内注入。3) K. 1.0 Ch. u./kg, Ad 1.0mg/kg 術前皮下、術后 Ad. 連続皮下注射併用に認むべき効果があった。

#### 第4章 考 按

すでに前編で述べたように、腸管癒着防止策に関する業績は多くなされて来たが、大半は歴史的な意義を有するのみで利用価値は少なく、現在かえりみられていない現況である。

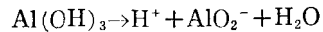
然しながら癒着防止策の根本原則は古今を通じて普遍的なものであって、これを次の如く大別出来る。即ち(1)腹膜損傷防止<sup>(42) 50) 56)</sup>, (2)腹腔内滲出液凝固阻止<sup>(3) 5) 12) 20) 21) 27) 30) 40) 53)</sup>, (3) 損傷腸壁相互接触時間短縮<sup>(9) 13) 19) 28) 42)</sup>, (4) 析出線維素除去<sup>(14) 18) 24) 46) 47) 57) 69) 82) 88)</sup>, (5) 線維芽細胞増殖抑制<sup>(15) 25) 37) 58) 69) 90)</sup>, (6) Plication method<sup>(1) 22) 26) 33) 34) 35) 36) 39) 44) 48) 52) 54) 77) 78)</sup> である。著者はこれらの内、析出線維素除去及び線維芽細胞増殖抑制による癒着抑制効果を検索すべく、(1) 1% Chondroitin sulfuric acid, (2)  $Al(OH)_3$ , (3) Alpha-chymotrypsin, (4) Prednisolone T. B. A. (5) Dexamethasone. (6) Hyaluronidase を用いた動物実験を行った。

古くより Heparin に腹膜癒着防止作用のあることが認められているが、脇坂らは化学構造がこれと類似し、生体の間葉性組織の重要成分として広く存在している Chondroitin sulfuric acid に着目し、これを用いた癒着防止実験結果を多数発表している<sup>63) 81) 89) 93) 94) 95)</sup>。それによると、癒着起因操作後の腹腔内に1% Ch. を注入することによって著明な効果が得られ、その作用機序は(1)炎症性変化の軽減を図り、(2)腸管の線維素性膠着を阻止すると共に組織障害の進展を防止し、(3)間葉性組織増殖による Collagen 産生並びにその線維化を抑制すると述べている。著者の実験によると、癒着起因操作直後注入群及び中等度癒着剥離後注入群共に癒着抑制効果は認められず、特に後者では対照群に劣るのみならず、剥離前の状態より一層増悪する結果が得られた。一方では同一薬剤によって著明な効果が得られ、他方に於ては全く逆の結果が得られる理由は実験方法の差異にあると解すべきか、或は他の factor が介入する余地があるのか全く判断に苦しむところである。他方 Chondroitin sulfuric acid そのものは前述の如く生体内に広く存在し、過量投与による毒性作用、血液凝固抑制、及び創傷治癒遅延等の作用は否定され<sup>81)</sup>、却って生体に有利な諸種の性状を有する点を考慮すれば、単に1回注入に止らず頻回に注入して損傷腸壁の炎症性変化の抑制効果を期待すべきではなかろうかと考える。

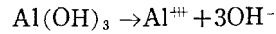
近時脇坂らによれば臨床的に頻回注入法が採用され著明な効果が得られたと云われる。

今後は本剤の使用 방법에重点を置いた実験が俟たれる。

Al(OH)<sub>3</sub> について早坂<sup>85)</sup> らによると、本剤は両性電解質で、アルカリに対しては



と解離し、酸に対しては



と解離し、弱塩基として作用し、Al<sup>+++</sup>は蛋白質の存在があればこれと化合して蛋白化金属となり、一方酸オイオンは収斂作用を現わすと云われ、この性質を利用して本剤を10%の割合で椿油に懸濁したもの、又は7%アルギン酸アルミニウム椿油懸濁液を調製し、これを用いた動物実験及び臨床経験で著明な効果を認めたと報告している。著者はこれにならって、それ自身すぐれた癒着防止剤と見做されている7%P. V. P. 液<sup>16) 31)</sup>を用い、これに10%の割合でAl(OH)<sub>3</sub>を懸濁した液を調製して癒着起因操作を行ったラットの腹腔内に注入したが、その結果は10例中2例に癒着抑制効果を認めたが他の例ではAl(OH)<sub>3</sub>自身に起因すると思われる異物反応を生じ、Al染色陽性の無構造物質を多量に認め、その周囲には組織球性細胞増殖と異物巨細胞出現が認められた。この実験では癒着をまぬがれたものが2例あったが、直ちにこれを薬剤による効果と見做すには非常な努力を要する。又かりにそうであったとしても、他の癒着例との間の著しい肉眼的所見上の相異からも明らかなように、安全な癒着防止剤とは考えられない。

注入されたAl<sup>+++</sup>は徐々に吸収され、40日以後では殆んど認められないと云われているが<sup>85)</sup>、組織に対し著しい刺激作用を有する本剤を損傷腸壁に与えても逆に異物反応による癒着を助長せしめ、たとえ徐々に吸収されたとしても癒着がすでに完成された後では殆

んど効果がないと考えられる。早坂らによると損傷漿膜は沈着して蛋白質と化合した Al の膜に被覆されその下で創治癒機転が行なわれ、従って癒着は防止されると述べているが、著者の実験では組織学的に損傷漿膜面を被覆せる膜様の Al 沈着物と考えられるものは見出せなかった。

次に、滲出液から析出された線維素を融解排除して癒着を阻止しようとする試みは多く<sup>14) 18) 24) 46) 47) 57) 69) 82) 88)</sup>、ペプシンブレーゲル液、コクトール、パパイン、バリダーゼ、トリプシン等はその代表的なものである。著者は蛋白分解酵素の一種である Alpha-chymotrypsin (Kimopsin) の作用、即ち変性蛋白, Polypeptide, Mucoïd の分解作用に着目し、これを用いて癒着に及ぼす影響を検討した。K. の皮下注射と血管壁強化剤である Ad. の皮下注射を併用した結果は、Ad. の術後連続使用の場合は著しい癒着抑制効果が認められたのに対して、単に K. と Ad. を術前一回使用したものでは却って癒着を増強せしめるが如き感があった。癒着発生過程において、損傷直後から生ずる炎症性滲出液が隣接せる腸管相互を膠着させる役割を演ずることはすでに述べた通りであるが、前田<sup>91)</sup>によると血管透過性が亢進し、病理組織学的変化が存在する場合に癒着が生ずると云われ、この滲出機序を初期に抑制することによって癒着が或程度阻止される可能性を示唆している。著者の実験結果はこの点から見れば、K. 自身の癒着抑制効果よりもむしろ Ad. の滲出機序抑制効果が現われたものではないかと考えられ、そこで K. の単独使用による実験を行った。その結果は K. 1.0 Ch. u.

/kg を術前皮下注射したものでは係数 1.5 と比較的良好な成績が得られたのに反し、5.0 Ch. u. /kg を連続したものでは逆に係数 0.75 を示し、前者に劣る成績が得られた。又 K. の単独局所使用は漿膜に対する刺戟が著しく、却って癒着を助長する結果を得た。以上の如く、K. 自身は術前 10. Ch. u. /kg 程度を 1 回皮下注射することによって、或程度癒着を抑制する効果があり、これ以上の投与量では却って癒着を助長する傾向がある。又 Ad. 1.0 mg/kg 程度を併用皮下注射すれば癒着抑制効果は上昇する。又 K. の局所使用は腸穿孔、壊死等の重大な変化を招き、有害無益であると考えられた。

次に Corticosteroid による癒着抑制効果について考按するに、その効果は抗炎症作用と線維芽細胞増殖抑制作用によるものと考えられる。即ち第 2 編で述べた如く線維芽細胞と線維の形成は密接な関係にあり、癒着の完成を阻止するためには線維芽細胞の増殖を腸壁損傷直後から抑制する必要があると考えられ、この目的で Nitromin (N. M. O.)<sup>90)</sup>、ACTH、Cortisone、Hydrocortisone 等の薬剤が用いられて来た。Odell<sup>37)</sup> らは ACTH がラットの腹膜癒着防止に有効であったと述べ、Lyal<sup>25)</sup> はモルモットで同様に癒着防止効果を挙げたと報告しているが、これらはいずれも癒着起因物質たる滑石の注入と同時に ACTH を使用したものであり、このため ACTH によって珪素分子の吸収が促進される可能性は否定出来ない。麻生<sup>58)</sup> らは ACTH、Cortisone を用いた実験で、癒着防止効果としては不確実であるが、ケロイド体質による癒着防止策としては一応試るべき方法である

と述べている。栗田<sup>69)</sup> はラッテに ACTH 1mg/day を使用して上皮形成の遅延なく、癒着防止効果があると述べているが、Hubay, Weckesser & Holden<sup>15)</sup> らの云う如く、一般に Cortisone, ACTH 等の使用では癒着の完全防止は望めないが、その程度を軽減する効果があると考えられている。Connoly<sup>8)</sup> はこのような ACTH, Cortisone 等の実験に因して、これらは癒着形成を遅延する傾向を有するため、効果の判定は6週以後に行うべきであるとし、創傷治癒遅延傾向についても充分注意すべきであると警告している。

著者は Cortisone の約5倍の効力を有すると云われる Prednisolone T. B. A. を 60mg/kg になる如く大量を1回に腹腔内投与した結果、全例に盲腸穿孔、団塊形成、腹膜炎等を生じ、Connoly の述べた如く大量投与の危険性について実証することが出来た。次に Prednisolone の7乃至10倍の効力を有すると云われる Dexamethasone を 8mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg の如く大量を1回に腹腔内投与した実験でも、Prednisolone の場合と同様に、特に 20mg/kg 使用したものでは盲腸穿孔を来すもの多く、腹膜炎によって癒着は増強される傾向が見られた。本実験では3例において Corticosteroid の過量投与による副作用を見る目的で、術後14日目まで全身状態を観察したが特記すべき変化は認められず、手術創の治癒遅延傾向も予期されたほど著しいものではなかった。いずれにせよこのような大量の副腎皮質ホルモンを一度に腹腔内投与することは非常に危険であり、腸穿孔は必発の現象と云うも過言ではない。次に Dex. の癒着効果に対する最少にして充分

なる量を決定すべく、総量400~1200r/kg の範囲内で実験を行った結果、1回量 100~200r/kg を術前皮下注射し、術後同量宛を4日間連続皮下注射すればやゝ癒着を抑制することが示された。先にも述べた如く、血管壁を強化して滲出機転を抑制し癒着が軽減されることから、Ad. と Dex. の相剋作用による癒着抑制効果について検討するに Ad., Dex. の皮下注射併用では Dex. 単独皮下注射群との間に癒着抑制効果の差は存在せず、係数も 1.25 とやゝ癒着を抑制するものと考えられた。これに対し、Ad. 1.0mg/kg 皮下注射、Dex. 1回400r/kg 腹腔内に注入し、以後4日間連続で同量宛の Dex. 皮下注射を行ったものでは係数 15.00 を示し著明な癒着抑制効果が認められた。田北<sup>75)</sup> らによると 1% Ch., 7% P. V. P., Dex., SM について夫々腹腔内投与による癒着への影響を検索した結果、損傷部腸壁における Hydroxyproline 及び Glucosamine の生成は Dex., 7% P. V. P., SM の順で抑制されると報告されている。このように Dex. の腹腔内投与によって Collagen 産生は著明に抑制されるが、線維素析出阻止能に欠けるため前述の Ad. 併用は Dex. の作用と相俟ってより著明な効果が得られたものと考えられる。以上 Dex. について総括するに、大量腹腔内投与では腸穿孔を来して高度な癒着を招くが、1回量 200~400r/kg, 総量 500~1000r/kg を分割注射すれば効果的である。又腹腔内 400r/kg 1回投与及び術後4日間 Dex. 同量皮下注射で著明な効果が得られ、これに Ad. 1.0mg/kg を皮下注射併用すれば Dex. の欠点を補って良好な成績が得られる。

次に癒着発生機序の項で述べたように、線維の形成には基質中の多糖類の存在が必要不可欠であり、これを抑制することによっても癒着の形成が阻止されるものと考えられている<sup>66) 67) 68)</sup>。このような考えから基質中の多糖類の一種である Hyaluronic acid の水解酵素たる Hyaluronidase を用いて癒着を防止しようとする試みは Chandy & Rhoads<sup>5)</sup> 以後多数報告されている<sup>9) 10) 11) 32) 55)</sup>。Stoppelman<sup>49)</sup> は Hy. が線維芽細胞増殖を抑制することによって癒着が阻止されるが、術後3乃至5日目に線維芽細胞が出現するため、術後反覆注入する必要性を強調している。著者の実験では①術直後2,000 V. R. U. を腹腔内に注入し、術後2日間に亘って1,000 V. R. U. 宛を注入するもの、②術直後及び術後5日間に亘って各1,000 V. R. U. を注入したもの、③②と同様に各2,000 V. R. U. を術直後及び術後5日間に亘って注入したものの、の3群に分けて検討したが3群の間に癒着抑制効果における差は見出だし得ず、①群の如く連続3日間総量6,000 V. R. U. の注入で十分な効果が得られた。Connoly & Richard<sup>10)</sup> は Hy. の少量は癒着の程度と数を減少し、大量はこれを完全に防止すると述べているが、Craig & Bianchi<sup>11)</sup> は大量長期投与でも癒着の程度は減少するが数は減少しないと報告し、Wilder<sup>55)</sup> の如く滑石撒布後の腹腔内に Hy. を注入して全く効果を認めないと報告したのものもある。このように全く逆な成績或いは異なる結果が報告される所以は動物の種類の違いによるためか又は実験方法自身に起因するものかは不明であるが、著者の実験にも見られるように、癒着の完全防止よ

りもむしろその程度を軽減する効果があると考えるべきであろう。Connoly<sup>8)</sup> は Hy. の癒着防止効果を否定した他の報告者の実験方法に言及し、それは Hy. の注入量の不足と、損傷局所に充分与えられていないためであると説明しているように、かなり大量を注入することは、Hy. が他の副作用を有しないと考えられている現段階では意義なしとは云えないが、本実験の結果から見れば20,000 V. R. U. /kg宛3回、計60,000 V. R. U. /kg以上の投与で更に著明な効果が期待されるとは考えられない。本剤の臨床応用例としては Nagel の12例の報告があるのみでそれによると37,500 V. R. U. /20ml saline として剥離直後注入する方法がとられ、5乃至10年の follow up で再発を見ないと云われる。臨床に適用して見る可き薬剤と考えてよいであろう。

以上の如く数種の薬剤及びそれらの組合せによる諸条件を設定してその癒着抑制効果を検討したが、完全な癒着防止剤と考えられるものはなく、癒着抑制剤としての効果より以上のものは望み得べくもない。これら薬剤はあくまでも癒着防止の一補助手段として応用すべきものであり、開腹術における腸管の愛護的操作こそは癒着防止の第一原則であることは深く心に銘記されるべきではないかと考える。

## 第5章 Varidase の癒着抑制効果に関する研究

### 第1節 実験目的

従来 Streptokinase (以下 S. K. と略す) 及び Streptodornase を応用した癒着防止に関する実験は多く報告されているがその大半は動物の種類の違いを問わず多少なりとも有

効であると結論されている<sup>14) 24) 47) 57)</sup>。然し S. K. 自身はヒト Plasminogen に対してのみ選択的に作用しこれを活性化して線維素溶解現象を呈するものであり、従って動物実験ではヒト Plasminogen を併用しなければむしろその意義は無に等しいときえ云えよう。著者は第3章で行った実験と同様の条件で癒着起因操作で作製した癒着剝離後のラッテ腹腔内に Varidase を注入し、癒着再形成に及ぼす影響を検討した。Varidase は1 Vial 中に S. K. 100,000 単位, S. D. 25,000 単位を含有するものを20 ml の生理食塩水で溶解し、その2.5ml乃至3.0 ml を注入した。その成績は表14の如く癒着抑制効果なく、全例において無効又は増悪を示していた。この実験からヒト Plasminogen の併用なくして線維素溶解現象は起り得ないものと確信した。このため採血並びに静脈注射の容易な家兎を選び、ヒト Plasminogen, Varidase 大量併用静脈注射による実験を行うことにした。

## 第2節

### 1. ヒト Plasminogen 液調製法<sup>64)</sup>。

- a. 人血を乾燥注射器で約50ml 採取し、血清を分離した後4°C 氷室に保存する。
- b. 家兎の心臓を穿刺して約25ml を採血し（抗凝固剤を用いる）血球を分離する。これを生理的食塩水で2回洗滌する。
- c. b で分離した血球を人血清中に入れ、4°C に保ち1時間毎に攪拌する。これを3回繰返して行く。その後は約24時間放置してその上澄液を使用する。

### 2. Euglobulin Lysis Time 測定法<sup>4)</sup>

- a. 採血。  
乾燥注射器で家兎の心臓を穿刺して正確に4.5ml 採血する。
- b. 試薬。
  1. 1/40M CaCl<sub>2</sub> 水溶液
  2. 0.1%醋酸
  3. borate solution (9g NaCl+1g硼砂, これを溜水で溶解 11 となし pH9.0 に調整する。)
  4. 1/10M 蓚酸アンモン水溶液
- c. 方法  
(1)15ml の円錐形目盛付遠沈管をあらかじめ

表 14 Varidase 腹腔内注入群 (ラッテ)

| 番号  | 投与量及び投与法                       | 経過   | 癒着        | 備 考          |
|-----|--------------------------------|------|-----------|--------------|
| 380 | 剝離後 Var. 2.5ml注入               | 7 日  | (++)→(++) | 無 効          |
| 381 | 全 上                            | 7 日  | (++)→(++) | 無 効          |
| 382 | 全 上                            | 10 日 | (+)→(++)  | 膿瘍, 団塊形成, 増悪 |
| 383 | 剝離後 Var. 3ml注入                 | 10 日 | (++)→(+)  | 有 効          |
| 384 | 全 上                            | 10 日 | (+)→(+)   | 無 効          |
| 385 | 全 上                            | 10 日 | (++)→(++) | 無 効          |
| 386 | 剝離後 Var. 3ml閉腹後 3ml注入<br>5日間連続 | 5 日  | (++)→(++) | 無 効          |
| 387 | 全 上                            | 5 日  | (+)→(+)   | 無 効          |
| 388 | 全 上                            | 5 日  | (+)→(+)   | 血腫形成, 無効     |

註 : Var. = Varidase.



- めmelting ice に入れて充分冷却し、この中に1/10M 酢酸アンモン水溶液0.5ml を入れて置く。
- (2)心臓穿刺して得た4.5 mlの家兎血液をこれに加えよく攪拌する。
- (3)これを3,000 r. p. m. 10分遠沈して血漿を得る。
- (4)次に15mlの目盛付遠沈管に9mlの溜水を入れ、更に0.5mlの血漿(家兎)を加える。これに0.1%醋酸を0.1 ml加えてpHを5.3に調整して4°Cの氷室に30分放置すると Euglobulinfraction が沈澱する。
- (5)この遠沈管を3,000r. p. m. 5分遠沈して上澄液を充分切り、残った Euglobulin に borate solution を0.5ml加える。
- (6)直ちにこれを37°C恒溫槽に浸けてガラス棒で徐々に攪拌しながら Euglobulin を溶解させる。
- (7)1/40M CaCl<sub>2</sub> 水溶液0.5 mlをこれに加え、Stopwatch でこれが再凝固するまでに要した時間を記録し、この凝固した時間から再び完全に溶解するまでに要した時間を分で表し、これを Euglobulin Lysis Time とする。

(8)1000/Euglobulin Lysis Time (minutes) を以って Fibrinolytic Activity とした。

3. Fibrinogen 測定法<sup>72)</sup>

柴田に従って比色法を行った。

4. 癒着起因操作

2 kg前後の家兎を Nembutal

静脈麻醉下で下腹部正中切開して大腸を腹腔外に出し、盲腸及び結腸漿膜に溢血点を生ずるまでガーゼによる損傷を加え、この部に5%ヨードチンキを塗布した。

5. 滲出液量測定法

上記の操作を加えた後、右下腹部に小切開を加えて腹腔内に No. 10 Nelaton catheter を挿入し、その先端孔部が漸く腹腔内に残るようにして Catheter を腹膜に逢合固定し、正中切開創も2層に縫合した。動物はそのまま手術台に仰臥位で固定し、更に手術台と共に右側臥位によるよう回転して、上記の Catheter から充分滲出液が採取出来るようにし、各15分毎にその液量と Fibrinogen 含有量を測定した。

第3節 実験成績

1. Varidase 腹腔内注入及びヒト Plasminogen 液(以下Pl. と略す) 静脈注射実験

家兎の腹腔内に、腹壁を通して注射器で、Varidase 10,000~15,000単位(S. K. の単位で表わし以下同様に記載する)を注入し、同時に家兎血球で処理した人血清、即ちPl. を8 ml 静脈注射して血中の Fibrinogen 含有量及び Fibrinolytic Activity (以下F. A. と略す)の変動を注入後3時間目まで観察し

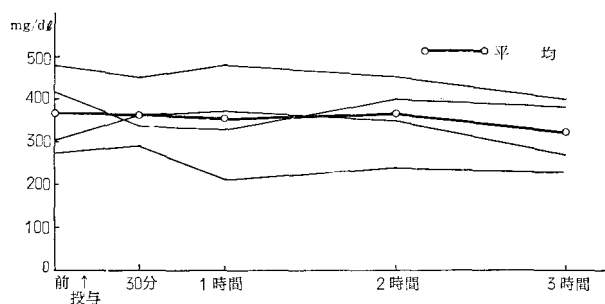


図 1. Varidase 腹腔内投与の血漿 Fibrinogen に及ぼす影響

た。図 1, 2に見られる如く血中 Fibrinogen にはほとんど変動なく, Varidase による影響はないものと考えられた。一方 F. A. についても同一時間内では Varidase の影響と

思われる変動なく, 従って Varidase の腹腔内投与は線維素溶解現象を亢進させないと考えられた。

2. Varidase, Pl. 静脈注射実験

次に Varidase 10,000 乃至 50,000単位と Pl. 10ml を同時に静脈注射して 3.5 時間後まで観察した。

まず Varidase 10,000単位注射したものでは図 3, 4の如く 30 分後 F. A. は亢進して 66.7 の値を示し (家兎における F. A. 正常値は約 3.0), 1.5 時間後にはほぼ注射前の値に還元し, それ以後はほとんど変動なく推移した。血中 Fibrinogen の変動を見ると F. A. の最も亢進する 30 分後では却ってやや増加し, 以後徐々に減少して行く傾向が見られ, 3.5 時間では遂に還元しなかった。次に 50,000単位を注射したものは前者とほぼ同様の推移を示したが, 30 分後では F. A. は無限大値を示した。即ち線維素溶解現象亢進著明なるため, CaCl<sub>2</sub> 添加による再凝固と殆んど同時に完全溶解した。F. A. は 1.5 時間後ではやや亢進していたが漸次還元して行った。血中 Fibrinogen 量の変動は前者と同様に 30 分後やや増加し, 以後漸減して行くが 3.5 時間後でも遂に還元し得なかった。このように F. A. の亢進

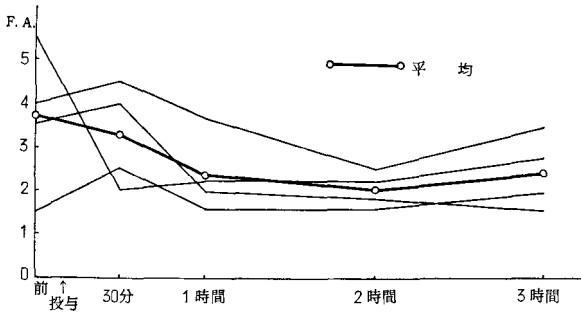


図 2. Varidase 腹腔内投与の Fibrinolytic Activity に及ぼす影響

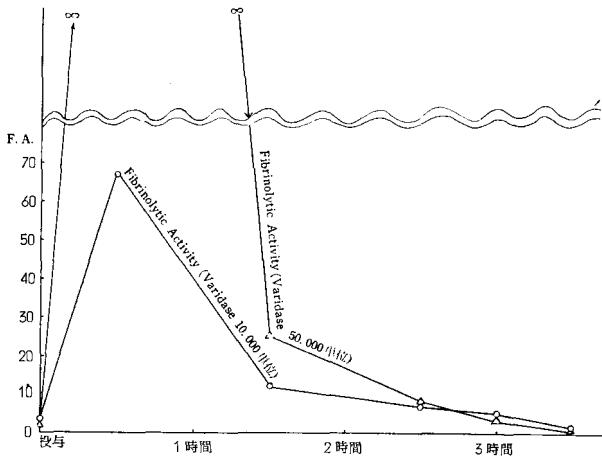


図 3. Varidase 静注の Fibrinolytic Activity に及ぼす影響

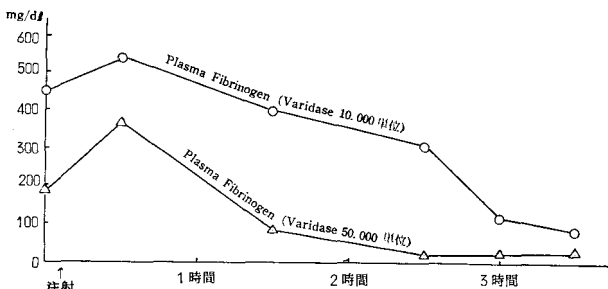


図 4. Varidase 静注の血漿 Fibrinogen に及ぼす影響

と血中 Fibrinogen 減少傾向との間には時間的にやはずれを生じ、前者が速やかに変動するのに対して後者は徐々に変動し、注射後3乃至4時間は減少し続ける、即ち線維素溶

解現象は3乃至4時間続くものと考えられた。

3. Varidase 及び Pl. 静脈注射の腹腔内滲出液量及び血中 Fibrinogen 量に及ぼす影響

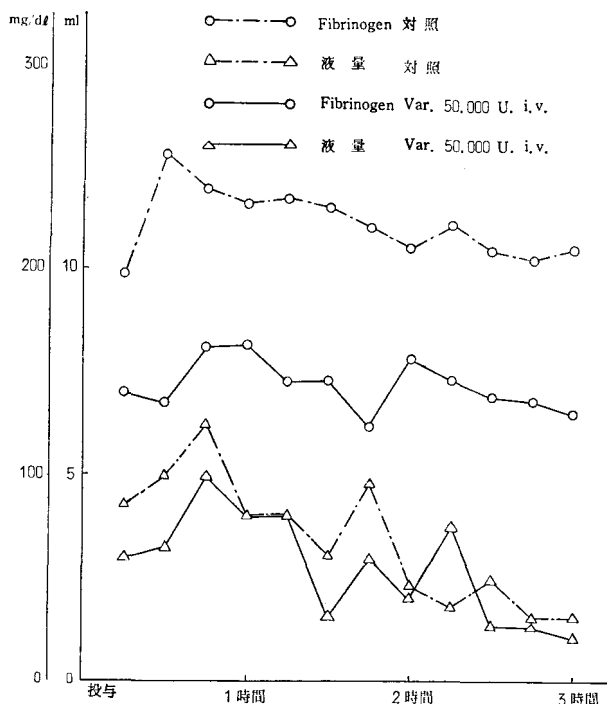


図5. Varidase の腹腔内滲出液に及ぼす影響

次に家兔の盲腸を中心とした広範囲な大腸にガーゼによる損傷を加えて溢血斑を生ずる程度とし、この上に5%ヨードチンキを塗布して滲出液を生ずる如くし、前述の方法に従ってこれを腹腔外に誘導した。この手術完了と同時にVaridase 50,000単位, Pl. 10ml を静脈内に注入し、15分毎に腹腔外に誘導され貯えられた滲出液の量とそのFibrinogen含有量とを測定した。その結果は図5に見られる如くFibrinogenは対照群に比較してその含有量が著しく減少していたが時間的な変動は少

表15 Varidase 静脈注射群 (家兔)

| 番号 | 投与量   | 経過  | 癒着   | 備考          |
|----|---|-----|------|-------------|
| 11 | Var. 25,000U. i.v.<br>Plasminogen 10ml i.v. | 12日 | (-)  |             |
| 12 | "   | 12日 | (-)  |             |
| 13 | "   | 12日 | (++) | 手術創一盲腸      |
| 14 | "   | 12日 | (+)  | 全上          |
| 15 | "   | 12日 | (-)  |             |
| 16 | Var. 50,000U. i.v.<br>Plasminogen 10ml i.v. | 5日  | (-)  | 第5病日死亡 原因不明 |
| 17 | "   | 7日  | (-)  | 第7病日死亡 全上   |
| 18 | "   | 7日  | (-)  | 第7病日死亡 全上   |
| 19 | "   | 12日 | (±)  |             |
| 20 | "   | 12日 | (±)  |             |

註: Var. = Varidase

なく、又滲出液量では対照群と大差ない変動を示した。3時間以後は動物に対する手術侵襲大なるため全例死亡し測定不可能であった。

#### 4. Varidase の癒着抑制効果

##### a) 対照群

10例に癒着起因操作を行って(+)乃至(++)の癒着を起し得た。

##### b) 実験群 (表15)

10例に対照群と同一の操作を行って閉腹後5例には Varidase 25,000単位と Pl. 10mlを他の5例には Varidase 50,000単位と Pl. 10mlを静脈注射して経過を観察した。50,000単位注入したものの内、3例は夫々第5,7病日で死亡したため再開腹すると癒着は全く見られず、出血傾向も認められず死因は不明であった。他の2例は12日後再開腹した所見ではほぼ完全な癒着防止効果が見られた。一方25,000単位注入したものでは死亡例はないが12日後に再開腹した所見では、5例中2例は盲腸と腹壁手術創部との間に(+)乃至(++)の癒着を認め、他の3例には全く癒着を認めなかった。

#### 第4節 考 按

1933年, Tillet & Garner は患者から分離した溶連菌の培養濾液の中にヒトの血液から得た線維素を急速に溶解させる物質を発見し、これに Streptococcal fibrinolysin と命名したが、その後の研究によって、線溶にはヒトの Globulin 分層中にある lytic factor, 所謂溶解因子が必要であることがわかった。Kaplan<sup>17)</sup>, Christensen<sup>7)</sup> らはこの lytic factor は血清又は血漿中の Proenzyme 即ち所謂前駆物質として存在し、これに Stre-

ptococcal fibrinolysin が働いて初めて活性形となり線維素溶解作用を現わすことを認めた。現在では前記 Streptococcal fibrinolysin は Streptokinase 並びに Streptodornase (以下S. K., S. D. と略す)と呼ばれ、Varidase の商品名で市販されている。又 lytic factor は Profibrinolysin 又は Plasminogen と呼ばれ、この活性化されたものが Fibrinolysin 又は Plasmin と呼ばれている。S. K., S. D. による線維素溶解現象を応用して、析出された線維素を溶解排除し、癒着を防止せんとする試みは最初 Wright<sup>56)</sup> らによってなされ、家兎の実験では有効であったが犬では効果がないと報告し、Luttwak, Feldman & Neuman<sup>24)</sup> らはラットの腹腔内に滑石を撒布すると同時に S. K. 及び S. D. を使用して癒着防止効果があったと述べている。然しながら先にも述べたように、S. K. 及び S. D. の作用機序はヒト Plasminogen を活性化して Plasmin となし線維素溶解現象を生ずることは明らかであり、動物実験に際しては当然ヒト Plasminogen 又は活性化されたヒト Plasmin を併用しなければ線維素溶解現象は起り得ないと考えられる。Gustavsson<sup>14)</sup> は家兎実験で S. K. のみでは癒着防止効果なく、ヒト Plasmin と S. K. の局所併用によって癒着の62%が阻止されたと報告し、Sherry & Callway<sup>47)</sup> も犬の実験で S. K. 大量静脈注射又は少量の S. K. 及び精製ヒト Plasminogen の静脈注射で効果があったと報告している。著者はラットを用いて Varidase 単独腹腔内注入による実験を行ったが、漿膜損傷と同時に注入したのも、又中等度の癒着を剝離した後に注入したもの

でも、全て癒着防止効果なく却って増悪を来すものが多かった。このため Pl. を併用して S. K. による線維素溶解現象を確かめるべく、家兎を用いて基礎実験を行ったが、Varidase の腹腔内投与は血中 Fibrinogen 量及び F. A. に変化を及ぼさず、線維素溶解現象は生じないものと考えられた。Varidase の大量静脈注射後30分で線維素溶解現象は著明に亢進し、1.5時間ではほぼ注射前の値に復元し、以後平行に推移したが、Fibrinogen は線維素溶解現象の亢進する時期では却って増加する傾向を示し、以後徐々に減少して3.5時間後でも尚減少する傾向が見られた。このため、線維素溶解現象は少なくとも4乃至5時間は持続するものと推定された。Varidase の腹腔内滲出液に及ぼす影響としては、その Fibrinogen 含有量を減少させる効果を示したが、滲出液量には変化が現われなかった。この結果から、Varidase と Pl. を大量静注することによって損傷された漿膜面よりの滲出液中の Fibrinogen 含有量を抑制し、癒着の必要素材たる線維析出を阻止して癒着が抑制されるものと考えられた。以上の基礎実験で得られた結果を更に検討して見る目的で、Varidase 25,000乃至50,000単位、及び Pl. を併用静脈注射した実験では、表15に見られるように予期された如く癒着はほぼ満足すべき程度に抑制されていた。然しながら10例中3例は術後原因不明のまま死亡したが解剖の結果癒着は完全に阻止されていた。死因について考按するに、元來 Varidase の静注は禁忌とされ、出血死の危険があることは夙に知られているところである。著者はこれをあえて行ったところに問題

なしとせず、角を矯めて牛を殺すの類と云うべきであろう。然しながら癒着を防止する目的の為には、少なくとも著者の実験に関する限り静脈注射以外にその効果は期待出来ず、又成績が示すように(表15)これによつてのみ癒着はほぼ満足すべき程度に抑制されていただけに、このまま Varidase の大量静脈注射が危険であるとして捨て去るのは他の多くの長所と考え合わせても早計に過ぎるのではなからうか。現段階では死亡率30%でこのまま臨床へ応用することは望み得べくもないが、投与方法の改善によっては安全な癒着防止剤として脚光を浴びる可能性も否定出来ず、今後この方面における研究に俟ちたい。

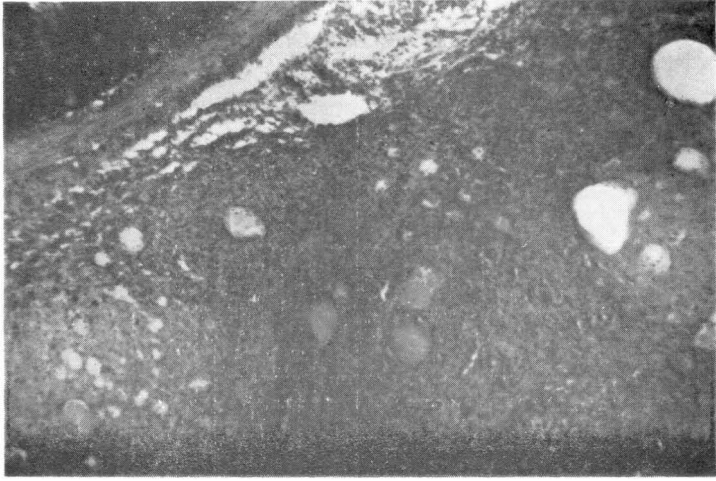
#### 第6章 結 論

著者は各種薬剤の腸管癒着抑制効果を比較検討する目的で、種々の条件を設定してラッテ及び家兎による動物実験を行い次の如き結論を得た。

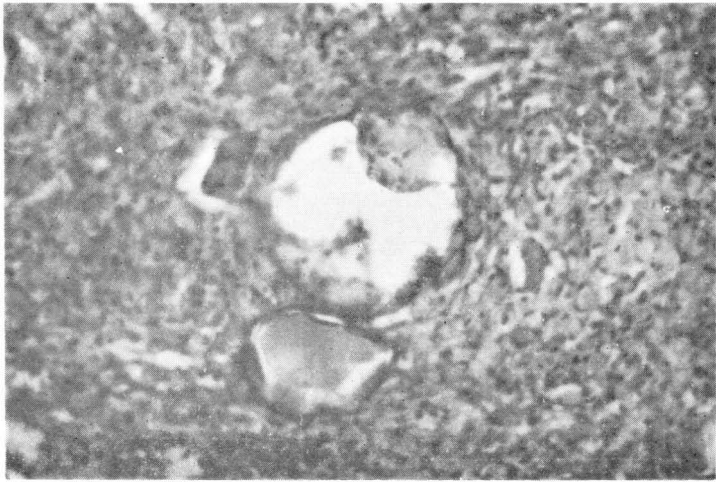
1. 1%Ch. の腹腔内1回投与方法は癒着を抑制し得ないが、頻回連続投与方法によつて或程度の効果は期待出来る。
2. Al(OH)<sub>3</sub> は局所に対する異物反応著明で、却って癒着を助長する傾向がある。
3. K. は1.0 Ch. u./kg を1回皮下注射すれば癒着抑制効果があるが、それ以上の投与量では逆の結果を生じ、腹腔内投与は腸穿孔、壊死等を招いて危険である。
4. K. 及び Ad. の併用皮下注射は癒着を抑制する。この場合 K. は1.0 Ch. u./kg を1回、Ad. は1.0mg/kg 宛を術前後5回に亘つて連続皮下注射する。
5. Corticosteroid の大量腹腔内投与は腸穿孔、壊死、腹膜炎等を招き有害である

- が、創傷治癒遅延、及び出血傾向等の副作用は予想されたほど著明なものではない。
6. Dex. は漿膜損傷直後 400r/kg を腹腔内に注入し、術後 4 日間に亘って同量宛皮下注射すれば最も著しい効果がある。
7. Hy. は 10,000V. R. U. /kg 乃至 20,000V. R. U. /kg を術直後腹腔内に注入し、以後 2 乃至 5 回に亘って同量宛を腹腔内に注入すれば効果が認められ、臨床応用が期待される薬剤の一つと考えられる。
8. Varidase はその大量をヒト Plasminogen と併用して静脈注射すれば、線維素溶解現象を生じて癒着を抑制するが、副作用によると思われる 30% の死亡率を示し、臨床への応用は現段階では期待出来ない。
9. 種類の如何を問わず薬剤による癒着の完全防止は望めない。手術における腸管の愛護的操作の原則は厳密に守られるべきであり、上記薬剤はあくまでも一補助手段に過ぎないものと考える。
10. 数種薬剤の癒着抑制効果を比較検討するためには次に示す式によって著者の所謂癒着抑制係数を求めると便利である。
- 癒着抑制係数：
- $$\frac{\text{対照実験動物癒着度累計}}{\text{対照実験動物数}} + \frac{\text{抑制実験動物癒着度累計}}{\text{抑制実験動物数}}$$

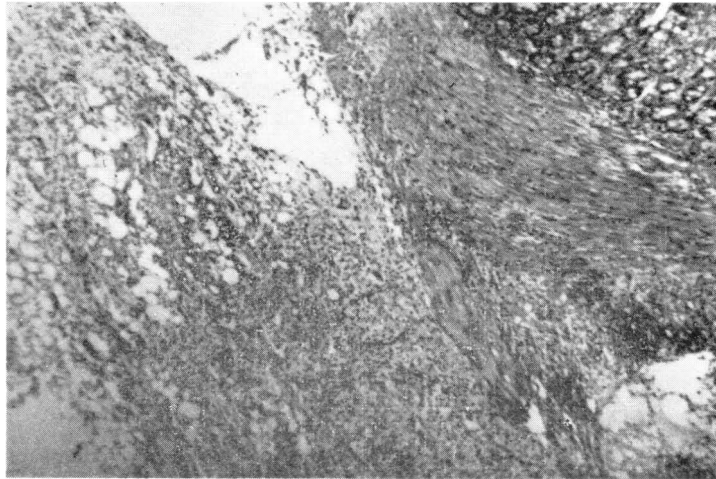
稿を終るに当り御懇切なる御指導と御校閲を賜った恩師砂田輝武教授に深甚なる謝意を捧げると共に、終始御叱声御鞭撻を戴いた当研究所森永寛教授並びに仲原泰博助教授に満腔の謝意を表します。又病理組織検索に関して御教示御指導を戴いた赤木制二博士に深謝します。



1



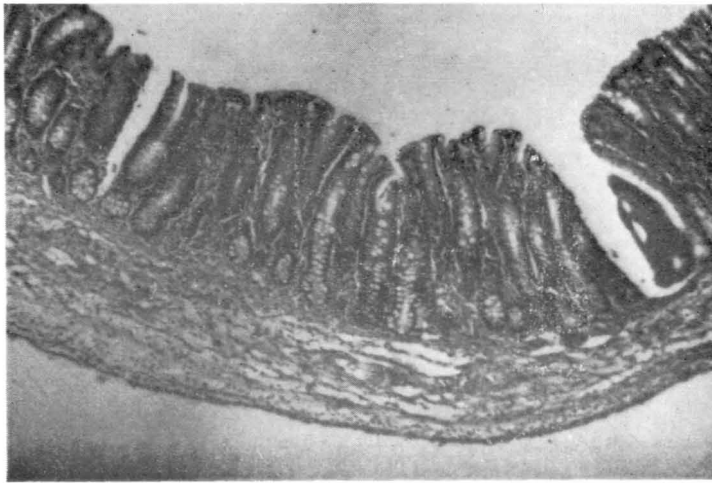
2



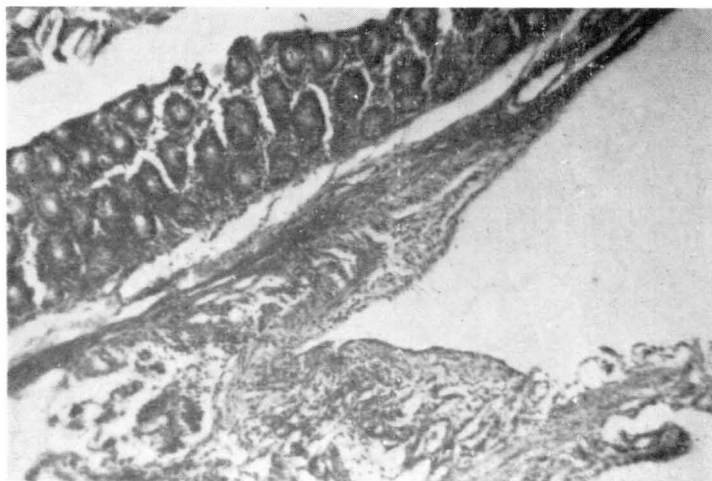
3



4



5



6



## 文 献

- 1) Barron, J. & Fallis, L. S. : Arch. Surg. 71 : 518, 1955.
- 2) Behan, R. J. : Am. J. Surg. 58 : 58, 1942.
- 3) Bloor, B. M. : Ann. Surg. 118 : 612, 1943.
- 4) Buckell, M. : J. clin. Path. 11 : 403, 1958.
- 5) Chandy, J. & Rhoads, J. E. : Fed. Proc. Balt. 5 : 218, 1946.
- 6) Child, W. A. : Ann. Surg. 152 : 2, 1960.
- 7) Christensen, L. R. : J. gen. Physiol. 28 : 303, 1945.
- 8) Connolly, J. E. : Surg. Gyn. Obst. 110 : 415, 1960.
- 9) Idem : Am. College of Surgeons. W. B. Saunders, Philadelphia, 1952, p. 58.
- 10) Connolly, J. E. & Richard, V. : Stanford M. Bull. 9 : 192, 1951. (8より引用)
- 11) Craig, R. L. & Bianchi, R. G. : Am. J. Surg. 91 : 369, 1956.
- 12) Davidson, M. M. : Arch. Surg. 59 : 300, 1949.
- 13) Dmitryk, E. T. : Arch. Surg. 56 : 386, 1948.
- 14) Gustavsson, E. : Acta Chir. Scand. 109 : 327, 1955.
- 15) Hubay, C. A., Weckesser, E. C. & Holden, W. D. : Surg. Gyn. Obst. 96 : 56, 1953.
- 16) Kalligiannis, O. : Brun's Beitr. z. Klin. Chir. 202 : 1, 6, 1961.
- 17) Kaplan, M. H. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 42 : 109, 1941.
- 18) Knightly, J. J. : Surgery 52 : 1, 250, 1962.
- 19) Kubanyi, A. : Brit. M. J. 2 : 55, 1947.
- 20) Lehman, E. P. & Boys, F. : Ann. Surg. 112 : 969, 1940.
- 21) Idem : Ann. Surg. 111 : 427, 1940.
- 22) Lord, J. W., Howes, E. L. & Jolliffe, N. : Ann. Surg. 129 : 315, 1949.
- 23) Idem. : Gastroenterology 19 : 801, 1951.
- 24) Luttwak, E. M., Feldman, J. D. & Neuman, Z. : Arch. Surg. 68 : 69, 1954.
- 25) Lyall, A. : Glasgow M. J. 34 : 108, 1953. (8より引用)
- 26) Martin, J. E. & McGarity, W. C. : South. M. J. 47 : 1180, 1950.
- 27) Massie, F. M. : Ann. Surg. 121 : 508, 1945.
- 28) Mc Gettee, J. L. : J. Missouri M. Ass. 39 : 184, 1942. (8より引用)
- 29) Milton, J. H. : J. Immunol. 42 : 109, 1941.
- 30) Minge, R. K. & Dennis, C. : Ann. Surg. 131 : 400, 1950.
- 31) Mussgnug, G. : Chirurg. 27 : 543, 1956.
- 32) Myburgh, A. L. : Arch. Chir. Neerl. 6 : 112, 1954. (8より引用)
- 33) Noble, T. B. : Am. J. Surg. 35 : 41, 1937.
- 34) Idem : Am. J. Surg. 35 : 574, 1937.
- 35) Idem : International Coll. Surgeons 14 : 66, 1950.
- 36) Nuguen, T. : Chirurg. 33 : 66, 1962.
- 37) Odell, R. T. : Am. Coll. of Surgeons. W. B. Saunders, Philadelphia, 1952, p. 524.
- 38) Okamoto, S. et al. : Keio J. M. 8 : 247, 1959.

- 39) Owen, J. G. : Bull. Mason Clin. 4 : 50, 1950. (8より引用)
- 40) Pope, M. D. : Ann. Surg. 59 : 101, 1914.
- 41) Poth, E. G. et al. : Am. Surg. 19 : 24, 1953.
- 42) Robbins, G. F., Brunschwig, A. & Foote, F. : Ann. Surg. 130 : 466, 1949.
- 43) Schiff, C. A., Goldberg, S. L. & Necheles, H. : Surgery 25 : 257, 1949.
- 44) Seabrook, D. B. : Am. J. Surg. 88 : 186, 1954.
- 45) Idem : West. J. Surg. 57 : 331, 1949.
- 46) Seeley, S. : Am. J. Surg. 56 : 579, 1942.
- 47) Sherry, S., Callway, D. W. & Freiberg, R. : Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y. 90 : 1, 1955.
- 48) Smith, R. S. : Northwest M. 50 : 765, 1951.
- 49) Stoppelman, M. R. H. : Ned. tschr. geneesk. 93 : 4320, 1949. (8より引用)
- 50) Thomas, J. W. & Rhoads, J. E. : Arch. Surg. 61 : 565, 1950.
- 51) Trompke, R., & Seigner, R. : Arch. f. Klin. Chir. 281 : 323, 1956.
- 52) Weckesser, E. C., Lindsay, J. F. & Cebul, F. A. : Arch. Surg. 47 : 1180. 1954.
- 53) White, B. H. : Ann. Surg. 130 : 942, 1949.
- 54) White, R. R. : Ann. Surg. 143 : 714, 1956.
- 55) Wilder, R. J. : J. Mount Sinai Hosp., N. Y. 20 : 278, 1953. (8より引用)
- 56) Williams, D. C. : Brit. J. Surg. 42 : 401, 1954.
- 57) Wright, L. T. : Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y. 75 : 602, 1950.
- 58) 麻生 弘 : 日外宝函 22 : 310, 1953.
- 59) 全 : 日外会誌 53 : 499, 1952.
- 60) 荒川博司 : 臨産婦 14 : 661, 1960.
- 61) 全 : 臨産婦 14 : 1007, 1960.
- 62) 井星 登 : 久留米医学会誌 24 : 133, 1961.
- 63) 岡部幸夫 : 久留米医学会誌 23 : 4641, 1960.
- 64) 岡本彰祐 : 最新医学 16 : 1359, 1960.
- 65) 小田礼次郎 : 日外会誌 59 : 435, 1958.
- 66) 梶川欽一郎 : 最新医学 17 : 1047, 1962.
- 67) 全 : 最新医学 16 : 1767, 1961.
- 68) 全 : 十全医学会誌 59 : 277, 1957.
- 69) 栗田彰三 : 日外会誌 53 : 499, 1952.
- 70) 栗原武夫 : 日外会誌 61 : 276, 1960.
- 71) 佐藤 讓 : 日外会誌 53 : 494, 1952.
- 72) 柴田 進, 高橋 浩 : 臨床化学の技術. 金原出版株式会社, 東京, 1960, p. 125.
- 73) 柴田英夫 : 日外会誌 59 : 499, 1958.
- 74) 関谷俊夫 : 北海道医学会誌 31 : 49, 1956.
- 75) 田北周平 : 外科 25 : 21, 1963.
- 76) 全 : 治療 38 : 1123, 1956.
- 77) 全 : 治療 43 : 71, 1961.
- 78) 田北周平 他 : 日本臨床 20 : 1315, 1962.

- 79) 高和寿次 : 日外会誌 43 : 515, 1942.
  - 80) 辻村秀男 : 外科治療 8 : 361, 1963.
  - 81) 富田 久 : 久留米医学会誌 22 : 752, 1959.
  - 82) 中村 武 : 臨床外科 12 : 209, 1957.
  - 83) 成田俊三 : 手術 10 : 271, 1956.
  - 84) 橋爪 敬 : 日外会誌 60 : 696, 1959.
  - 85) 早坂 滉 : 外科治療 2 : 90, 1960.
  - 86) 春山広臣 : 日外会誌 53 : 496, 1952.
  - 87) 全 : 日外会誌 54 : 658, 1953.
  - 88) 星川 信 : 日外会誌 54 : 8, 1953.
  - 89) 保々輝雄 : 日新医学 7 : 147, 1918.
  - 90) 松葉卓郎 : 日外会誌 54 : 988, 1954.
  - 91) 前田外喜男 : 日外会誌 59 : 1592, 1959.
  - 92) 吉成意之 : 日消会誌 50 : 27, 1952.
  - 93) 脇坂順一 : 診断と治療 50 : 35, 1962.
  - 94) 全 : 消化器病の臨床 2 : 627, 1960.
  - 95) 脇坂順一 他 : 久留米医学会誌 22 : 2578, 1959.
  - 96) 渡辺正二 : 日外会誌総会号 62 : 73, 1962.
-

## 付 図 説 明

1.  $Al(OH)_3$ , 7% P. V. P. 液懸濁液注入後 2 週間.  
漿膜面に広範に肉芽組織が形成される. 弱好酸性もしくは強好塩基性無構造物質に対する異物反応が著明である.  
動物番号 238. H. E. 染色 ×40.
2. 前図の強拡大  
前記無構造物質周囲に組織球性細胞の増殖と異物巨細胞出現が見られる. H. E. 染色 ×400.
3. Kimopsin 2.5 単位腹腔内注入後 1 週間.  
筋層の粗開状変化を認める. 漿膜下組織, 腸間膜に細胞浸潤が著しい.  
動物番号 295. H. E. 染色 ×40.
4. Dexamethasone 20mg/kg. 腹腔内注入後 1 週間.  
環状に現れている粘膜及び左上部の粘膜は壊死に陥り粘膜下の浮腫が見られる. 筋層, 漿膜下に白血球浸潤が著しい.  
動物番号 320. H. E. 染色 ×40.
5. Dexamethasone 400 $\gamma$ /kg. 腹腔内注入, Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate 皮下注射後 6 日目.  
血管の拡張と軽度の細胞浸潤がみられる. (開腹時所見では全く癒着を認めなかった.)  
動物番号 350. H. E. 染色 ×40.
6. Hyaluronidase 腹腔内注入後 1 週間.  
腸間膜に軽度の細胞浸潤と線維増生が見られる. (開腹時所見では癒着を認めなかった.)  
動物番号 360. H. E. 染色 ×40.

**Causes and Prevention of Intestinal Adhesions.**  
**Part 3. Experimental Study of Prevention of**  
**Intestinal Adhesions.**

by

Mitsuru OHTANI, M. D.

Division of Surgery, Department of Medicine,  
Institute for Thermal Spring Research, Okayama University, Misasa, Tottori.

The author investigated the inhibitory effects of the following eight kinds of agents on the formation of intestinal adhesions :

1. 1% chondroitin sulfuric acid aqueous solution.
2. Dexamethasone.
3. Prednisolone T. B. A.
4. Alpha-chymotrypsin (Kimopsin).
5. Al(OH)<sub>3</sub> plus 7% P. V. P. solution.
6. Adrenochrome-monoaminoguanidine-methanesulfate (S-Adchnon).
7. Hyaluronidase.
8. Varidase (Streptokinase and Streptodornase) plus human Plasminogen.

**MATERIALS AND METHODS**

The experimental animals used were adult male rats with a weight range of 90 to 120 grams and male rabbits of 2 to 2.5 kg. A total of 150 rats and 20 rabbits were used.

Dexamethasone was diluted in normal saline solution to 40 gamma per ml, Kimopsin to 5, 0.5 and 0.25 Ch. U\* per ml, S-Adchnon to 0.1 mg per ml and Hyaluronidase to 1,000 and 2,000 V. R. U. (viscosity reduction unit) per ml. Varidase containing Streptokinase 100,000 and Streptodornase 25,000 U. was diluted in distilled water to 5,000 U. of SK and 1,250 U. of SD per ml. Ten percent of Al(OH)<sub>3</sub> powder was suspended in 7% P. V. P. solution with the addition of 2% of Al monostealate.

**PROCEDURES**

The procedures were designed (1) to determine the prophylactic effect of the above-listed agents on the formation and reformation of intestinal adhesions in rats produced by chemical trauma using 5% iodine tincture, and (2) to evaluate the inhibitory effect of Varidase plus human plasminogen, the so-called human activator, on the formation of intestinal adhesions in rabbits produced by serosal injury with 5% iodine tincture and gauze.

---

\* One Ch. U. is about 0.2 mg of pure crystal of Kimopsin.

## RESULTS

The results obtained were as follows :

1. Intraperitoneal instillation of 1% chondroitin sulfuric acid aqueous solution in a single dose was not effective in decreasing or inhibiting the intestinal adhesions.

2. Intraperitoneal instillation of  $\text{Al}(\text{OH})_3$  plus 7% P. V. P. solution aggravated the adhesions because of peritoneal irritation.

3. Subcutaneous injection of 1.0 Ch. U./kg of Kimopsin in a single dose was effective in preventing the formation of the adhesions. Intraperitoneal instillation of the agent produced extensive adhesions caused by necrosis and perforation of the intestinal wall.

4. Subcutaneous injection of a combination of Kimopsin and S-Adchnon in both single and repeated dosage was effective in decreasing the intestinal adhesions.

5. Intraperitoneal instillation of Prednisolone T. B. A. or Dexamethasone in a single large dose resulted in extensive adhesions due to necrosis and perforation of the intestinal wall.

However, harmful effects such as a tendency to hemorrhage were not observed.

6. Intraperitoneal instillation of Dexamethasone in a single dose (400gamma/kg) and subcutaneous injection of the agent for four successive days was most effective in preventing the intestinal adhesions in this series.

7. Intraperitoneal instillation of Hyaluronidase (1,000 to 2,000 V. R. U./100g). in repeated doses for two to five days gave excellent results in inhibiting the intestinal adhesions.

8. Intravenous injection of Varidase plus human plasminogen increased the fibrinolytic activity of the rabbits, and prevented the formation of the adhesions. Thirty percent of the rabbits tested, however, died of hemorrhage and weakness of unknown cause. It is suggested that the use of this agent in clinical cases would be dangerous because of the possibility of hemorrhage.