

会長講演

# 腹膜の修復と癒着

久留米大学第1外科学教授  
脇坂 順一

## STUDIES ON REPAIR AND ADHESION OF PARIETAL AND VISCERAL PERITONEUM

Junichi WAKISAKA

Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

### 緒言

腹膜癒着、殊に開腹術後の癒着についての研究は19世紀の後半からみられる。

腹膜癒着と開復術との関係について最近、Weibel & Majno (1973) は剖検722屍体について検索し、開腹術の既往を有する268例の67%、既往のなかつた452例の28%に癒着がみられたと報告し、さらに、開復術の程度ないし種類との関係について Majno は手術の72%、多期手術の93%に癒着があつたと述べている。術後の腹膜癒着がそのまま癒着性イレウスや腹膜癒着症になるとはいえないまでも、消化器外科の進歩とともに開腹術が普及し、さらに長時間にわたる複雑な手術、多期手術が行われて術後癒着が増加していると思われる現状を考えると、この古くて新しい癒着の問題は今日の外科の重要な課題の1つと思われる。

私どもは過去10数年来、腹膜癒着に関する研究を行ってきたが、今回は術後腹膜癒着の発生病理を損傷漿膜の修復過程と対比させて研究した最近の知見を中心に述べてみたい。

なお、実験動物としては家兎とラットを使用し、壁側腹膜 (parietal peritoneum) および回腸漿膜 (visceral peritoneum) の一部を剝離して欠損創を作り、その修復過程を観察する一方、腹腔内タルク撒布と Ryan の方法による癒着過程を比較検討した。微細構造の観察は走査型電顕 (SEM) と透過型電顕 (TEM) を用いて行った。

### I. 正常腹膜・腸管漿膜の微細構造

腸管漿膜 (visceral peritoneum) の腹腔内自由表面には単層の規則正しく配列した中皮 (mesothelium) があ

り、その下には結合組織性の漿膜固有層を認める。中皮の胞体は核の所在部以外では厚さが薄く扁平で、その表面には microvilli があり、内外の形質膜に沿つて pinocytotic vesicle と思われる小胞体が多数認められる。漿膜固有層と中皮との間には基底膜があるが、漿膜固有層の厚さは一様ではなく、この層は膠原線維などの結合織からなり、平滑筋に接している (TEM)。

SEM が漿膜の表面をみると、中皮が波状ないし瓦状に整然と配列されてみられ、また、microvilli や opened vesicle などが認められる (図1)。なお、ラットも家兎とはほぼ同様の所見を呈している。

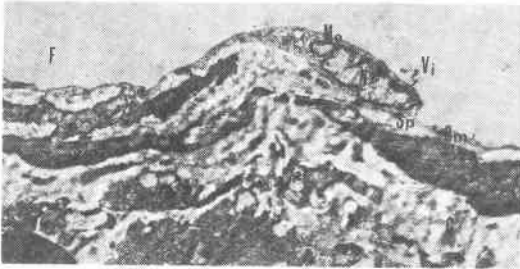
壁側腹膜 (parietal peritoneum) の微細構造は図2に示す通りで、visceral peritoneum と同様にその腹腔表面は単層の中皮で被われ、その下層には結合組織性の固有層があり、その中には tissue macrophage (fibroblast) と思われる細胞が含まれている。SEM で観察すると microvilli は腸管漿膜に比べて繊細で数が多い。

### II. 壁側腹膜欠損後の修復過程

ラットおよび家兎の parietal peritoneum の一部を剝離・欠損させた後の創の修復過程を電顕的に観察した。

腹腔欠損後2時間目ですでに欠損部に fine な線維素と球状の細胞を欠損面に認めるが、いまだ散在性である。6時間目になると fibrin は network を作り、球状の細胞も数を増してくるが、この細胞の一部には変形がみられる。また、6時間目の拡大像ではこの細胞以外に fibrin の下に若干これより大きく扁平な細胞がみられる (図3)。さらに12時間、24時間後になると fibrin は漸次減少している像がみられ、同時に前述の球状の細胞も数を減じ、また、形態が少しずつ変化しているのが認めら

図1 正常腸管漿膜の微細構造 (家兎)  
Fine Structure of Serosal Surface of the Intestine



Vi: microilli, Me: mesothelial cell, N:nucleus, Bm: basement membrane, F: fibrin, Sp: proprial serosal coat, C: collagenous fiber, Sm: smooth muscle, Mn: nucleus of smooth muscle

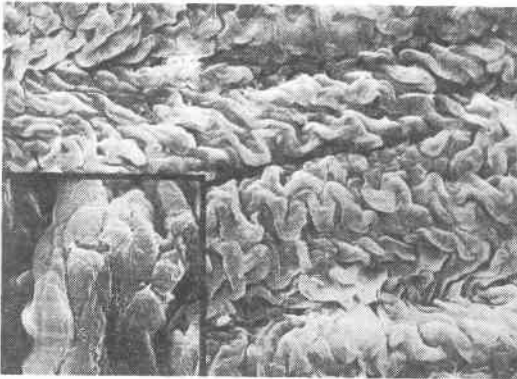
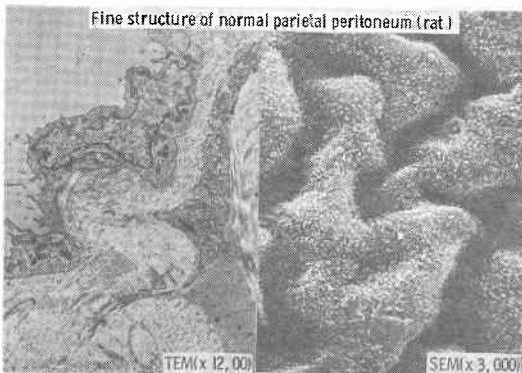


図2 正常壁側腹膜の微細構造 (ラット)



れる。一方、この細胞と形態が異なり若干大きく楕円形で幾分扁平な submesothelium に fixed しているような細胞は増加し始め、この所見は12時間目より24時間目の方が著明である (図4)。これらの細胞および漿膜面の変化を TEM で観察すると図5 のようで、球状の細胞

図3 壁側腹膜欠損後の SEM 所見 (2時間, 6時間目, ラット)

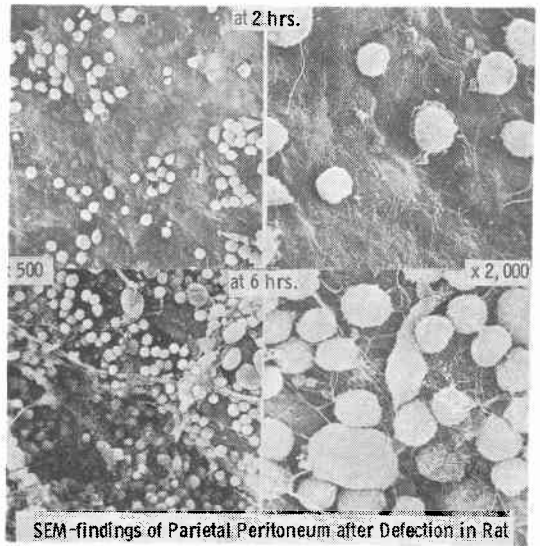
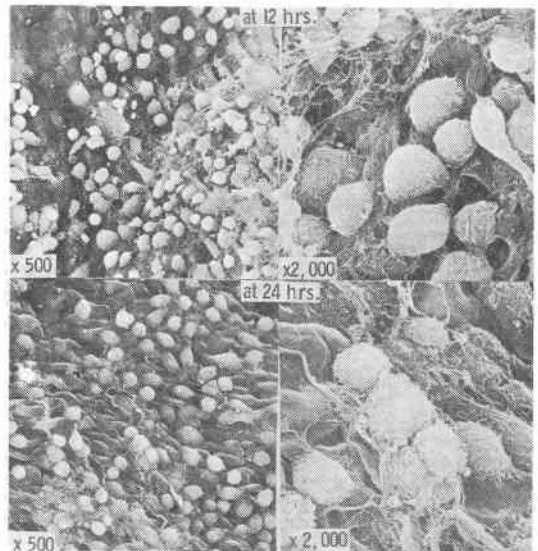


図4 壁側腹膜欠損後の SEM 所見 (12時間, 24時間目, ラット)



は空胞をもち、核切痕が強く、胞体内には粗面小胞体、lysosome, mitochondria が多く、これは腹腔内の漿液中に游走して存在する free floating macrophage と形態が類似し (図5左)、楕円形で幾分扁平な細胞は fibroblast に類似した組織内に fixed した macrophage と思われる (図5右)。なお、中皮は剝離されて認められず, parietal peritoneum の腹腔面の表面には fibrin が認められる。

図5 壁側腹膜欠損後の TEM 所見 (12時間, 24時間目, ラット)

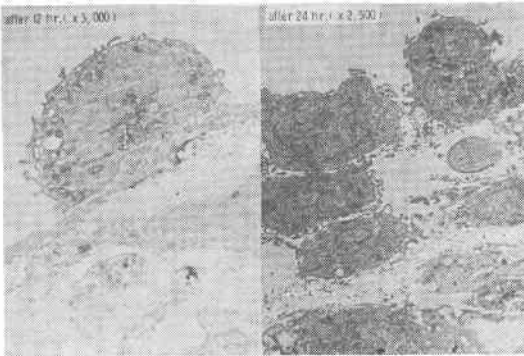
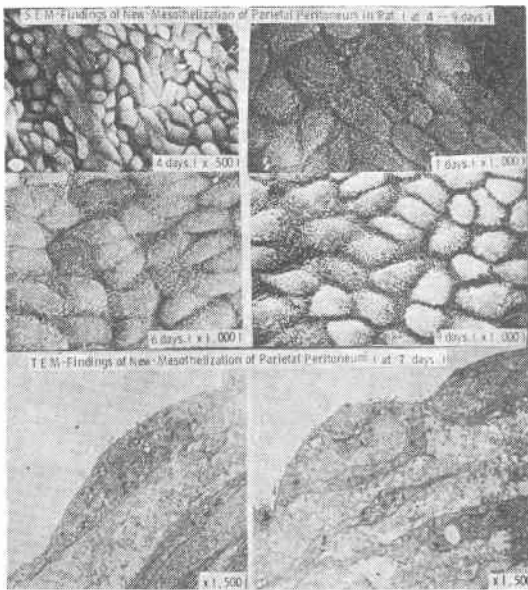


図6 壁側腹膜欠損後の修復過程 (ラット)



3日以後になると fibrin は吸収されてほとんど消失し、欠損面は tissue macrophage と思われる細胞で覆われ、この細胞は次第に中皮のように漿膜固有層の上に密に配列し、一部は扁平化してき、microvilli の数は増加してくる。

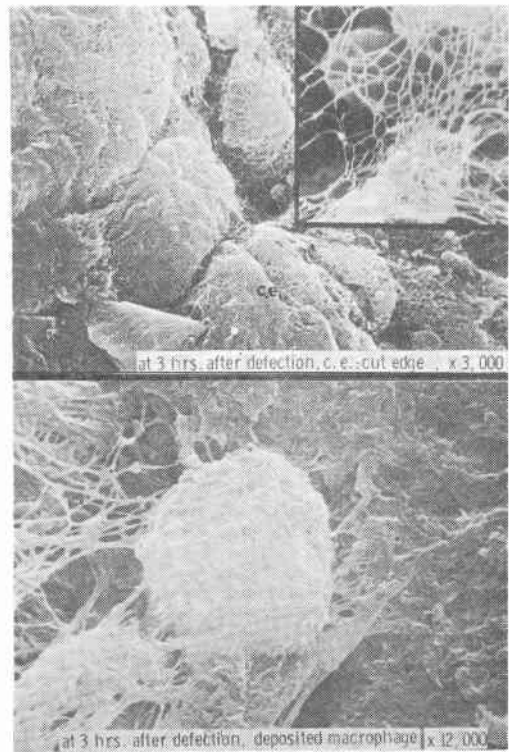
図6は欠損後4~9日目のSEMと7日目のTEMの所見であるが、SEMでは中皮の間隙が徐々に狭まり、また、microvilliが増加して中皮の修復(mesothelial regeneration)が完成されていくのが解かり、TEMでは新生された中皮が macrophage→mesothelial-like cell→newmesotheliumとtransformateしてきたのを暗示させる。

### III. 腸管漿膜 (visceral peritoneum) の修復過程

家兎とラットの回腸漿膜の一部を剝離、欠損させた後の過程を電顕的に観察した。

漿膜欠損直後から欠損部に線維素の折出、線維素網の形成をみ、3時間目になると線維素はさらに網状となり、一部は線維素束を作り、みた、free floating macrophage と思われる細胞が創面の fibrin net の上に着床している所見がみられる(図7)。6時間目になると、fibrin がさらに多く認められ、散在性であった macrophage も

図7 腸管漿膜欠損後の SEM 所見 (3時間目, 家兎)



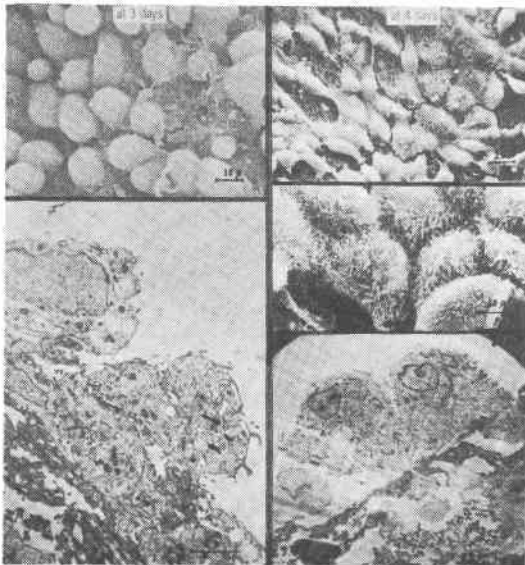
数を増し、好中性ときには好酸性の細胞も混在してみられ、12~24時間目になると各種の遊出細胞は fibrin net に内包またはその上に沈着してみられ、一部では fibrin net の上に沿って突起を伸ばし、その形態が変りつつあるような細胞 (macrophage) やこれらの細胞とは全く異なる扁平で紡錘状・多角状の細胞なども認められる(図8)。すなわち、漿膜欠損によつて析出された fibrin は macrophage と思われる細胞、その他の細胞(好中球など)によつて貪食されて清掃されると考えられる。

図8 腸管漿膜欠損後のTEM 所見 (12時間目, 家兎)



Mf: macrophage, N: neutrophile, E: eosinophile, Fb: fibroblast (primitive mesenchymal cell)

図9 腸管漿膜欠損後のSEM, TEM 所見 (3日および4日目, 家兎)



2日目の欠損部には fibrin はなお多く、一部、線維素網・束を認めるが、3~4日目になると線維素網はもはや創面にはみられず、創全体が microvilli をもつ

図10 腸管漿膜欠損後の SEM, TEM 所見 (5日目および6日目, 家兎)

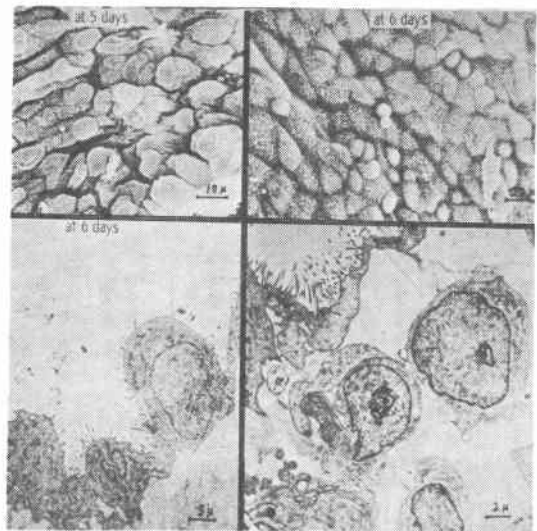
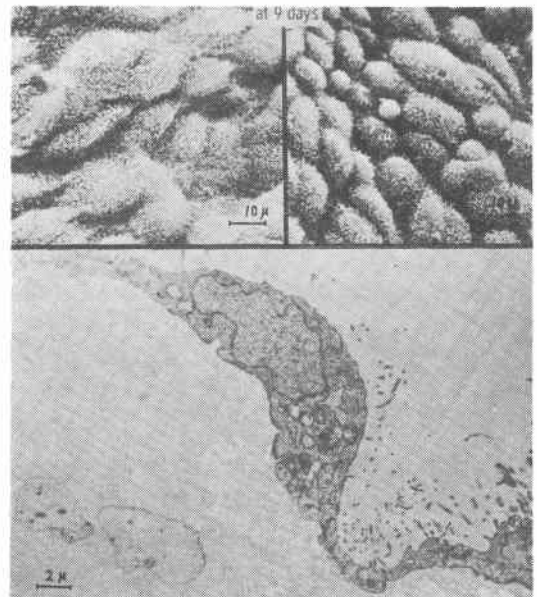


図11 腸管漿膜欠損後の SEM, TEM 所見 (9日目, 家兎)



transforming macrophage (mesothelium-like cell) で密に cover されるが、下層にはまだ多数の fibrin が認められる (図9). 5~6日と経過するにしたがつて最上層を覆う一層の細胞は扁平化して互いに密に接し、microvilli の数も増してくる (図10). しかしながら、いまだこの時期の各細胞は粗面小胞体、mitochondria が多

く、核小体の糸粒状化もあり、活動性が旺盛である。

7～9日目になると漿膜の修復（中皮の再生）は parietal peritoneum と同様に癒着を伴うことなく完成されるが、漿膜下層の新生（collagen fibrin の増加）はなお遅れ、14日頃になって正常と類似した所見がみられるようになる（図11）。

以上の TEM と SEM による回腸漿膜欠損後の所見を纏めてみると、欠損後早期から創面に線維素の析出が認められるが、これは創面に deposit した free floating macrophage を主とする細胞群によつて3日以内にはほぼ食食されて清掃される。新生中皮は macrophage の他、漿膜下層の primitive な mesenchymal cell 由来と思われる fibroblast の transformate の関与も推測される（図8参照）。

**IV. 腸管漿膜の癒着過程**

癒着起因操作としては家兎の腹腔内にタルク粉末を撒布する方法と腸管漿膜を compressor で5分間乾燥（drying）後、腹腔内に自家血液を注入する Ryan の方法とを用いた。

1. タルク法による所見

タルク撒布直後には中皮の上にタルクの結晶がみられ

図12 タルク法による癒着過程（2時間，6時間目，家兎，SEM）

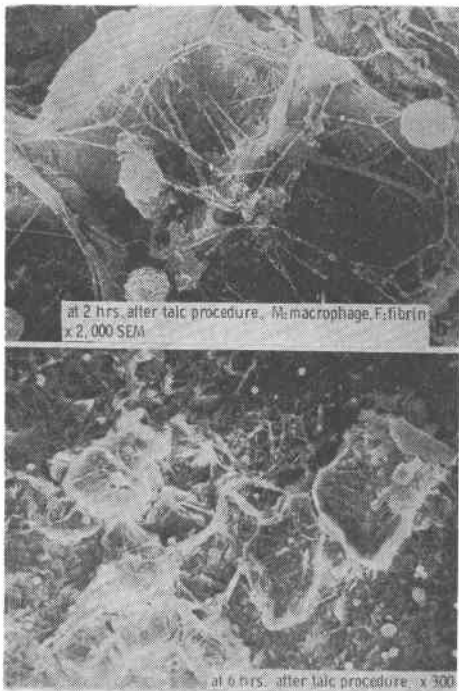
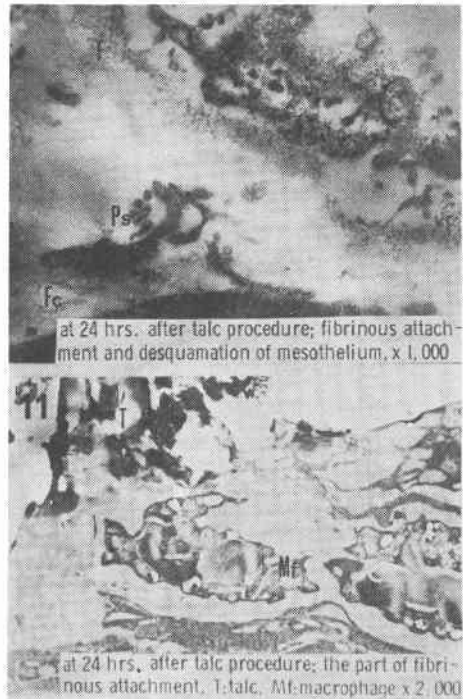


図13 タルク法による癒着過程（24時間目，家兎，TEM）

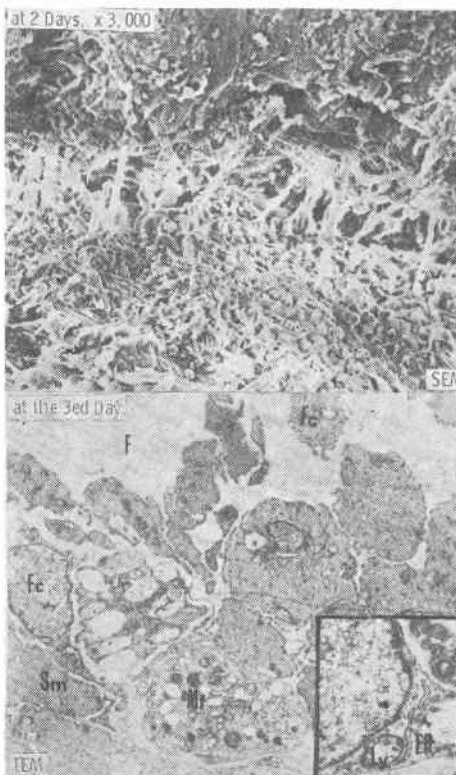


るのみであるが、2時間後には中皮の損傷と fibrin の析出がみられ free floating cell (macrophage) と思われる細胞が fibrin net の上に着床している所見がみられる。しかしながら、その数は上述の漿膜欠損実験の際ほど著明ではない。6時間目になると線維素の析出は著明となり、network も密になってくる（図12）。その後、線維素の析出が著明となるのに対して macrophage の数は減少し、傷害漿膜面は他の漿膜面と線維索性癒合（fibrinous adhesion）を起こしてくる。図13は操作後24時間目の fibrinous adhesion の TEM 像で、中皮の脱落（desquamation）、fibrin による膠着、タルク結晶分解物、組織 macrophage (Mf. fibroblast) などがみられ、欠損実験でみられたような損傷面への macrophage の deposit 像は全くみられない。以上の所見を欠損実験の修復所見と対比させて fibrinous adhesion を考察すると、中皮、中皮下(submesothelium)の損傷の magnitude によつて fibrin の析出の程度が異なり（癒着実験の方が多い）、この fibrin を食食・清掃した fibrinolytic に働くと思われる macrophage の数が少ないことなどから、fibrin の outpouring が macrophage による phagocytosis

に優ると他の漿膜面との間に線維素による癒着（膠着）が起こってくると思われる。

タルク撒布後2日目になると癒着腸管間は比較的太い線維素束によつて bound され、この中に active な fibrocyte が出現して fibrinous adhesion の器質化 (organization) が始まるのを窺わせるが、真の器質化がおこるのは Milligam & Reftery (1974) が述べているように3日目からと思われる。すなわち、操作後3日目になると fibrin net は網の目状に重畳して強い fibrinous adhesin を形成しているが、その中に粗面小胞体, lysosome に富む胞体と electron dense な核をもつ activity の高い fibroblast が明瞭に認められ fibrous adhesion への移行, すなわち、癒着部の器質化が起こっているのが解かる(図14)。その後、fibroblast は堤防状の突起をだし、これが flattend fibroblast を作り、さらには collagen fibril に transformate されて organization が完成され、permanent な fibrinous adhesion となる。なお、fibroblast が消失するのは操作後20日頃からである。

図14 タルク法による癒着過程（2日目および3日目、家兔）



## 2. Ryan 法による所見

癒着起因操作後3時間目にはすでに多数の線維素の出現をみ、中皮損傷の所見がみられる。腸管漿膜欠損実験の際にみられたような free floating cell の fibrin net への着状はほとんど認められず、これらの所見は6時間、12時間後にはさらに増強されている。注入せられた血液の血球はそのままの形で fibrin net の上あるいは下に認められる。24時間目には図15のように傷害漿膜面

図15 Ryan法による癒着過程（24時間、家兔）

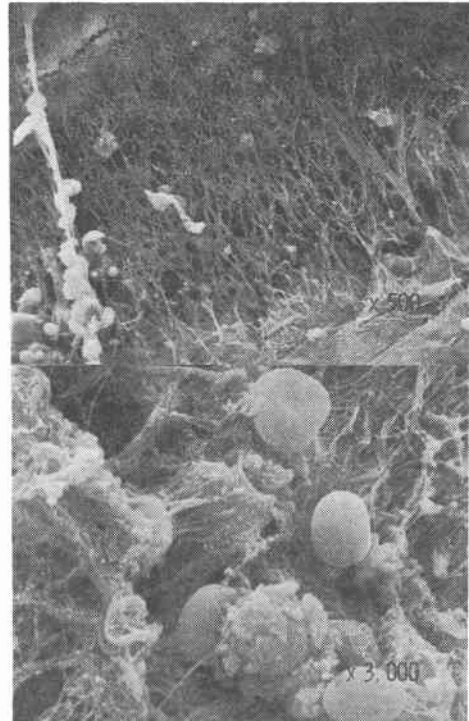
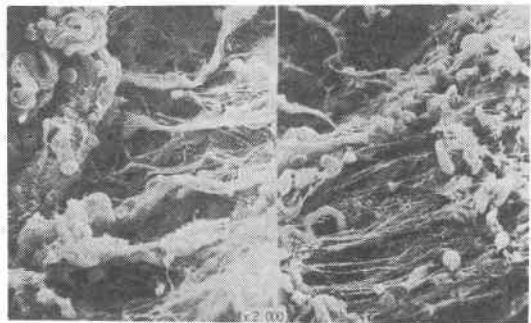


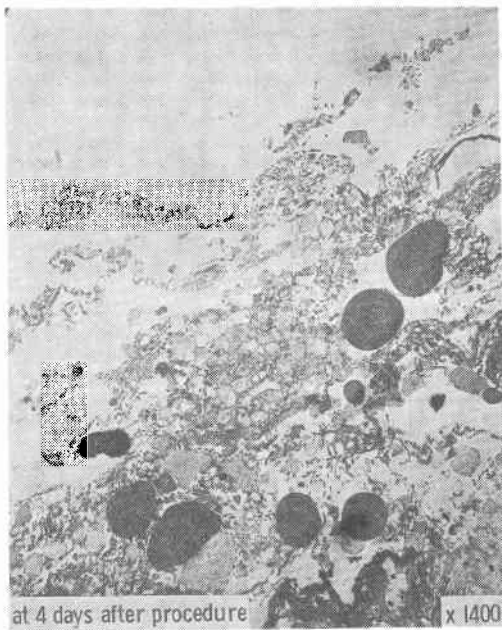
図16 回腸回腸間の線維索性癒着の SEM 所見 (Ryan 法, 48時間後, 家兔)



上に fibrin が密な network を作り、また、線維素束が他の漿膜面と bound して、タルク実験の場合と同様に fibrinous に癒合している所見がみられる (図15)。48時間後になるとこの膠着状態はさらに著明となり、fibrin の多くは束状となつている。なお、これらの過程では欠損実験の際にみられたような macrophage の出現はほとんどなく、また、注入せられた血液 (血球) は癒合面にごく僅かしか認められない (図16)。

操作後3日目になると、癒合面に tissue macrophage, fibroblast などが出現して膠着が器質化して permanent な線維性癒着に移行する所見がみられてくる。図17は操作後4日目の TEM 所見であるが、注入せられた血液中の血球がそのまま fibrinous な癒合部の漿膜下 submeso-

図17 Ryan 法による癒着過程の TEM 所見 (家兎, 4日目)



thelium に取り込まれているのが認められる。

以上の所見から、Ryan 法による癒着は drying によつて中皮の desquamation と submesothelium の損傷が起こり、さらに、血液注入によつて線維素の著明な増加をきたし、この時点では血漿が膠着の発生に一役を担うと考えられるが、つぎの段階、すなわち、器質化に血球がいかなる役割を演じているかについては現在までのところ明確な所見を得ていないので、今後、究明してゆきたいと考えている。

いずれにしろ、Ryan 法による癒着は臨床でみられる癒着に近いと思われるので、本法による癒着実験は甚だ合目的々である。

## V. 腹膜癒着と urokinase

家兎を用いて腸管癒着に及ぼす urokinase 腹腔内投与の効果を検討した。

### 1. 腸管癒着防止に及ぼす urokinase 腹腔内投与の効果

Ryan 法に準じた癒着起因操作後、urokinase 6,000単位と12,000単位を腹腔内に投与してその防止効果を術後4日目に再開復して検討した。その成績は表1に示す通りで、対照では6例全例にⅢ～Ⅵ度の癒着がみられたの

表1 Effect of intraabdominal administration of urokinase on a prevention of postoperative intestinal adhesion

Group	Grad				
	0	I	II	III	IV
control	0/6	0/6	0/6	1/6	5/6
6,000 i.u.	4/6	2/6	0/6	0/6	0/6
12,000 i.u.	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6

に対し、urokinase 6,000単位群では6例中2例にⅠ度の癒着がみられたが、12,000単位群では全く癒着はみられなかつた。なお、癒着の程度の判定は以下の規準によつた。

0度：全く癒着のないもの

Ⅰ度：1～2カ所に限局した軽度の癒着があるが、手指で容易に剝離できるもの

Ⅱ度：数カ所にⅠ度程度の癒着のあるもの

Ⅲ度：広範囲の癒着があり、部分的には剝離が困難なもの

Ⅳ度：腸管相互ならびに腹膜、腸間膜などが密に剝離困難なほど一塊となつて癒着しているもの

### 2. urokinase の癒着防止機序の観察

まず、タルクによる腸管癒着に及ぼす urokinase の影響について電顕的に観察した。6時間後の腸管漿膜には fibrin の析出を認め、12時間目ではかなり多量となるが、macrophage の出現は前述の癒着実験の場合に比べて遙かに多く、したがつて、24時間目になると fibrin の network は粗となつている。さらに2日目では癒着実験の際にみられたような線維素性癒合は全くみられず、剝離された漿膜面に多数の楕円・不正形のやや扁平

図18 タルク法による癒着に対する urokinase の効果 (SEM, 家兎, 12時間と2日目の所見)



な tissue macrophage と思われる細胞が出現し、これが新生の中皮に transformate して癒着することなく、漿膜が修復されると考えられる (図18)。

つぎに Ryan の方法に準じた癒着実験に及ぼす urokinase の効果について述べる。

図19は urokinase 12,000単位群の2日目の所見であるが、多数の小円形・球状の free macrophage と思われる細胞と、fibrin の貪食したために変形したと思われる free macrophage, 注入せられた血球などを認めるが、fibrin は癒着実験 (対照) に比べて甚だ少なく、また、これらの細胞の下にはこれらよりやや大形の扁平な楕円ないし不正形の細胞の出現が認められる。この細胞は TEM で観察すると 図20のように subperitoneum から migrate してきた tissue macrophage と推測され、欠損実験と同様の所見が得られたことは甚だ興味深い。

Gervin ら (1973年) も urokinase の癒着防止効果について研究し、その作用機序を漿膜の fibrinolytic activator activity に求め、urokinase がこの activator acti-

図19 Ryan 法による癒着操作ならびにウロキナーゼ12,000単位注入2日後の SEM 所見

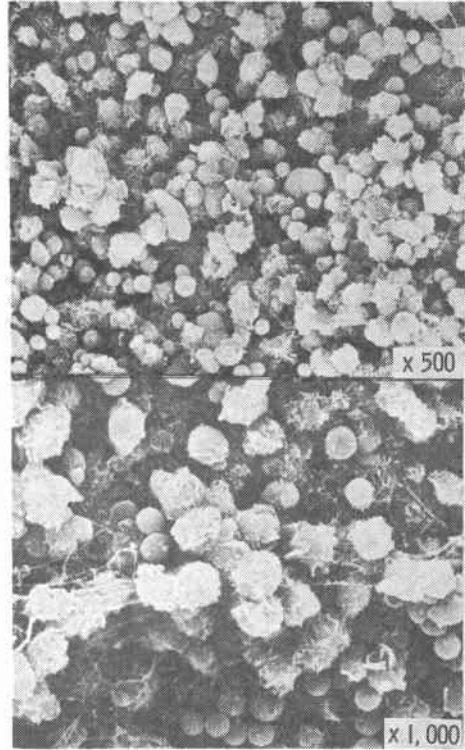


図20 Ryan 法による癒着操作ならびにウロキナーゼ 12,000単位注入2日後の TEM 所見(1,600倍)



vity の低下を防ぐとしているが、私の上述の実験から考察すると、free macrophage がこの activator activity を有していると推測される。また、fibrin 清掃後の mesothelial regeneration には tissue macrophage が大きな役割を演じていると思われる。



### 結 語

腹膜の修復過程を壁側腹膜と腸管漿膜について電顕的に検討し、その所見を基にして腹膜の修復過程と癒着過程との相違点を追求した結果、両者の大きな差異は析出された fibrin に対する傷害局所腹膜の生体反応とその後の new mesothelization (中皮新生過程)にあることが解明され、この役割を担うものとして macrophage

migration が重要であろうと推測した。

腹膜癒着の研究の歴史の中で、癒着は開腹術後の生体反応として止むを得ないもので損傷漿膜の治癒結果であるとする考えがあつたが、癒着はあくまで非生理的(病的)結果であり、その対策を外科医は慎重に考えるべきであることを強調したい。