

特集 1*

術後腸管癒着の発生機序に関する研究 —腸管漿膜の修復と癒着の電顕的観察—

久留米大学医学部第1外科教室

矢野 博道 溝手 博義 進藤 憲文
吉成 元希 納富 冒徳 松瀬 仙史
甲斐田 滋 脇坂 順一

STUDIES ON DEVELOPMENTAL MECHANISM OF POSTOPERATIVE INTESTINAL ADHESION: AN ELECTRON MICROSCOPICAL OBSERVATION

Hiromichi YANO, Hiroyoshi MIZOTE, Norifumi SHINDO, Motoki
YOSHINARI, Masanori NOHTOMI, Sigeru KAIDA and
Junichi WAKISAKA

Department of Surgery Kurume University School of Medicine

緒 言

開腹術後の癒着についての研究は、前世紀末期ころからみられる¹⁻³⁾。腸管癒着は腹腔内の炎症後にも起こるが、今日広くかつしばしばみられる癒着は開腹術後で、Perry⁴⁾は癒着性イレウス388例のうち約80%が術後イレウスであつたと述べ、私どもが調査した癒着性イレウス3,790例でもその約90%が開腹術後に発症していた⁵⁾。一方、今日みられる術後イレウスの80~90%は癒着に基づくといわれ、教室で1961年から1973年までの13年間に経験した腸重積、ヘルニア嵌頓、結腸軸捻転を除く全イレウス167例でもその87.4%の146例が術後癒着によるものであつた⁶⁾。開腹術後には多少の癒着は避けられず、これらの大半は腸閉塞を惹起しないと考えられているが、開腹術後早期から癒着障害を招来するものがあることも事実である。最近5年間(1971~1975年)に教室で施行された開腹術は1,817例で、術後14日以内の早期に癒着性イレウスを起こしたものは36例の約2%であつた。また、この間の術後癒着性イレウス症例は125例で、そのうち絞扼性イレウスは44例(35.2%)を占め、絞扼性

のうち腸切除を要したものは24例(19.2%)であつた。

このように術後の癒着は開腹術後に不快な合併症である腸閉塞を惹起する可能性があるにもかかわらず、癒着の本態についての解明はいまだ不明のまま残されているというのが現状である。私どもはここ数年來、術後腸管癒着の発生機序について種々検討を加えてきたが⁷⁾⁸⁾、

今回は腸間漿膜の修復と癒着を対比させながら電顕的にその過程を観察した成績を中心に報告する。

I. 教室における術後癒着性イレウスの統計的観察

1971~1975年の過去5年間における術後癒着性イレウスについて、2, 3の角度から検討を加えた結果について述べる。

1) 術後癒着性イレウスの年齢別・病態別検討

過去5年間の術後癒着性イレウスを年齢層別(小児0~15歳, 成人16~60歳, 高齢者61歳以上), イレウスの病態ならびに治療法別に検討した結果は表1に示す通りである。すなわち、125例中小児25例, 成人57例, 高齢者43例で、その死亡率はそれぞれ12.0%, 10.5%, 4.7%と一般に予後が悪いと考えられている高齢者の死亡率が低値であつた。この原因としては種々の因子が考えられるが、単純性と絞扼性の小児では13:12(約1:1), 成人では34:23(約1.5:1)であつたのに対し、高齢者

* 第6回日消外大会シンポジウム
術後癒着性イレウス

表1 術後癒着性イレウスの年齢別・病態別分類 (1971~1975)

病型と治療	小児	成人	高齢者	計	
単純性	姑息的	2(0): /	16(0): /	16(1): 6.3%	34(1): 2.9%
	手術的	11(1): 9.1%	18(1): 5.6%	18(0): /	47(2): 4.3%
絞扼性	整復	5(1): 20.0%	11(3): 27.3%	4(0): /	20(4): 20.8%
	腸切除	7(1): 14.3%	12(2): 16.7%	5(1): 20.0%	24(4): 16.7%
計	25(3): 12.0%	57(6): 10.5%	43(2): 4.7%	125(11): 8.8%	

註:()内の数字は死亡例を示す (久米大学1外科)

では34:9 (約4:1)と単純性イレウスが多かつたことが大きな理由と思われる。

病態別死亡率は単純性で保存的に治療したものが2.9 (1/34), 手術を要したものが4.3% (2/47)であつたのに対し, 絞扼性では腸切除例が16.7% (4/24), 絞扼解除のみのものが20.8% (4/20)であり, 全イレウスの死亡率は8.8% (11/125)であつた。

2) 術後癒着性イレウス早期例と後期例の比較検討

術後癒着性イレウス125例を術後14日以内に発症したものとそれ以降のものに分けて病態別に検討した。すなわち, 表2に示すように術後イレウス125例のうち早期に発症したものは36例, 後期に発症したものは89例

表2 術後癒着性イレウスの発症時期別分類 (1971~1975)

病型と治療	早期	後期	全期	
単純性	姑息的	17(1): 5.9%	17(0): /	34(1): 2.9%
	手術的	13(0): /	34(2): 5.9%	47(2): 4.3%
絞扼性	整復	3(2): 66.7%	17(2): 11.8%	20(4): 20.0%
	腸切除	3(1): 33.3%	21(3): 14.3%	24(4): 16.7%
計	36(4): 11.1%	89(7): 7.9%	125(11): 8.8%	

註:()内の数字は死亡例を示す (久米大学1外科)

で, 単純性と絞扼性の比は早期イレウスでは5:1, 後期イレウスでは1.3:1であつた(術後癒着性イレウスの約1/3が術後14日以内に発症し, この早期イレウスの約80%は単純性イレウス)。死亡率は早期イレウス11.1% (4/36), 後期イレウス7.9% (7/89)と早期の方が高くなつてゐるが, これは早期例の絞扼性が6例中3例の死亡(死亡率50%)であつたことが大きく関与している。これらの結果から, 術後早期の癒着性イレウスの場合, 絞扼性の診断が遅延しないようにすることが重要であるのが解かる。

次に, この早期イレウスが全開腹症例の何%に発生していたかを検討してみた。最近5年間の全開腹症例は

1,817例で, そのうち術後14日以内に癒着性イレウスを起こした症例は36例の2.0%であつた。これら36例中手術を要したものは19例で, これは全開腹例の約1%に相当する。年齢層別に発生頻度を検討してみると, 15歳以下の小児では開腹症例312例中3例の1.0%の発生率であつたのに対し, 61歳以上の高齢者では661例中17例の2.6%と高頻度であつた(表3)。これは従来, 小児では癒着性イ

表3 術後早期癒着性イレウスの年齢別頻度 (1971~1975)

	全開腹症例数	早期イレウス例数	頻度 (%)
小児(0~15才)	312	3	1.0
成人(16~60才)	844	16	1.9
高齢者(61才~)	661	17	2.6
計	1817	36	2.0

レウスを起こす頻度が高いといわれていた事実と異なり興味深い結果であつた⁹⁾。その原因としては小児では術後比較的早期から腸運動が起こるが, 高齢者では術後腸運動が鈍く, 遅延することが関係していると考えられる。

3) 開腹術後癒着性イレウス発症までの期間

前回の開腹術後, 癒着性イレウス発症までの期間を年齢層別, 術後一定期間別に各年齢層の全術後癒着性イレウスに対する発生率を検討した。すなわち, 図1に示すように術後早期のイレウス病態は成人群, 高齢者群では単純性の頻度が絞扼性より高率であつたが, 小児群では両者間に差異をみなかつた。また, 前述の全開腹術に対する癒着性イレウスの発生率と同様に2週間以内の発症の頻度が高齢者群では小児群に比較して有意に高く, ことに, 単純性イレウスにその傾向が大であつた。

II. 術後腸管癒着の発生機序—漿膜の修復と癒着の電顕的観察—

開腹術後の腸管癒着の発生機序を検討する目的で, 家兎とラットを使用し, 回腸漿膜および壁側腹膜の漿膜の一部を剝離して欠損させてその修復過程と腹腔内にタルクを撒布して惹起させた癒着過程とを走査型ならびに透過型電顕的に比較観察した。

1. 腸管漿膜欠損後の修復過程(図2)

家兎の腸管漿膜の1部を欠損させた後, 1時間目で線維素の折出, 線維素網形成をみ, この部に腹腔内からimplantしたと思われる細胞(macrophage)を認め, 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

図1 前回の手術から癒着性イレウス発症までの期間

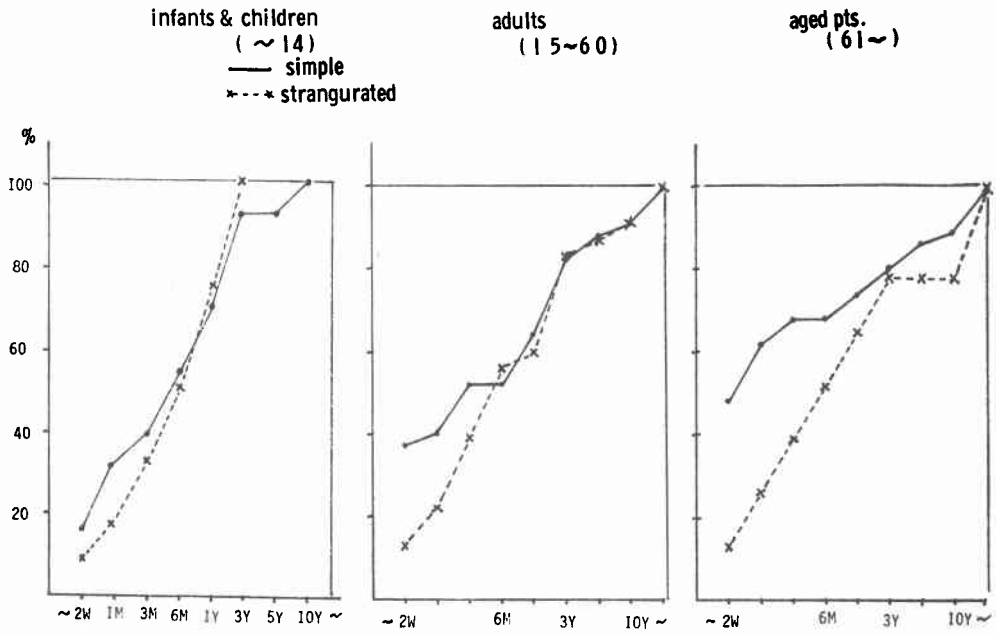


図2 腸管漿膜欠損後の修復過程の走査電顕所見 (家兎)

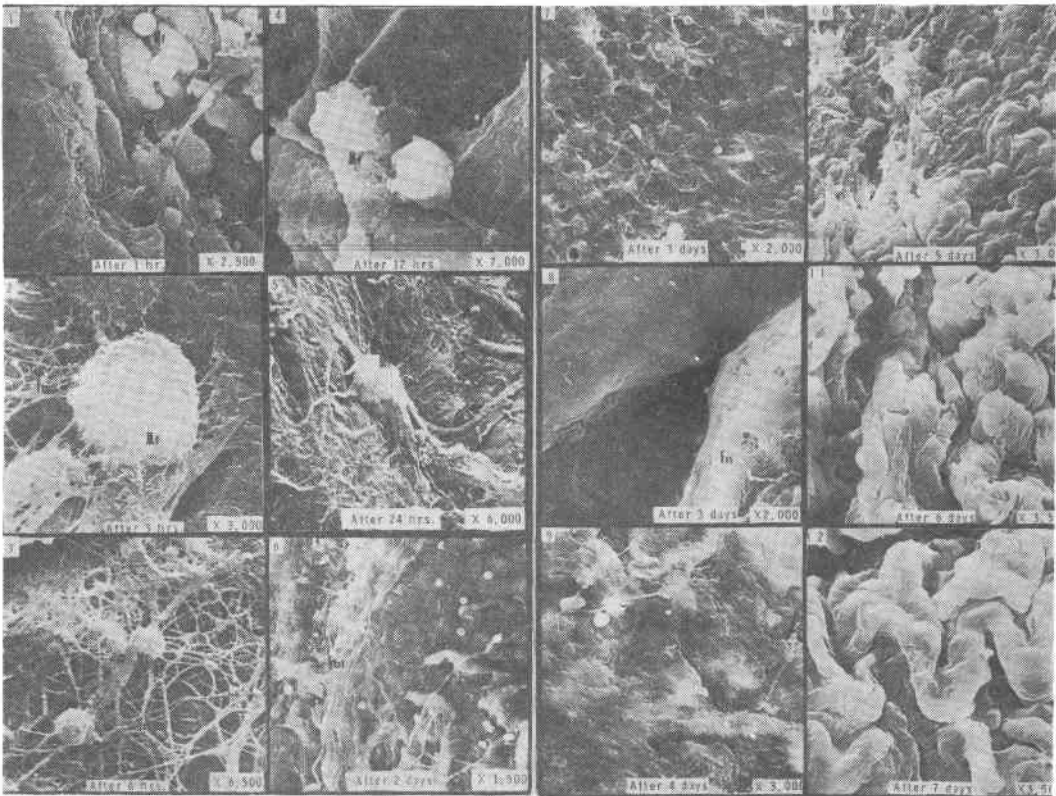


図3 壁側膜欠損後の修復過程(1~3日)

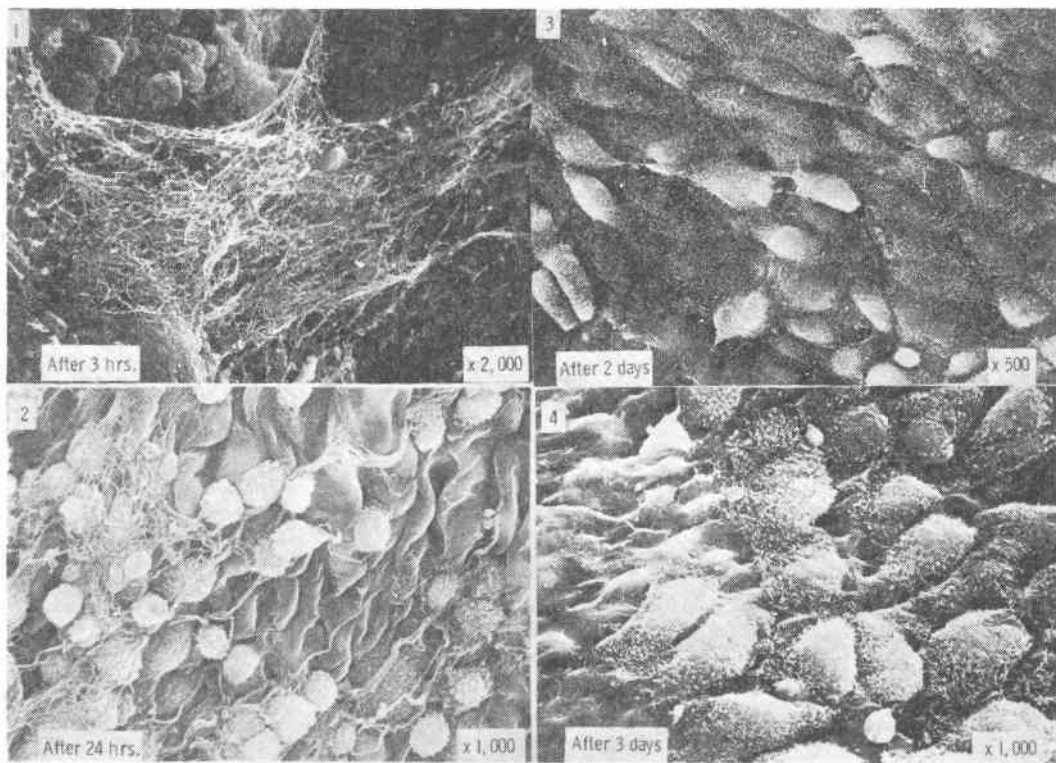
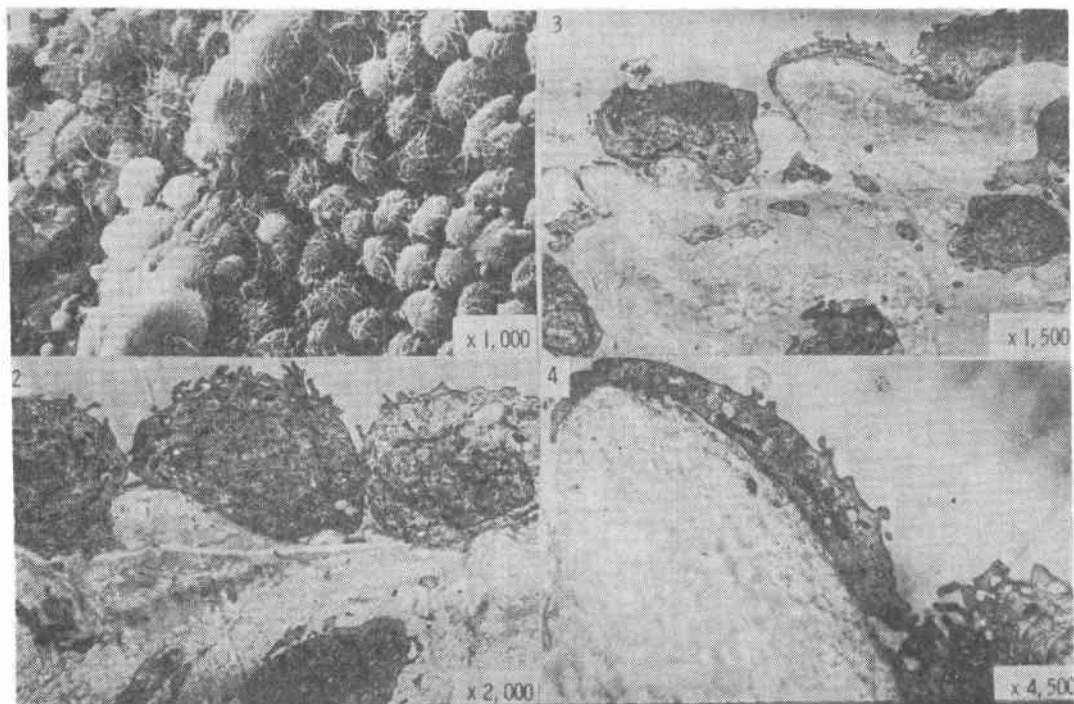


図4 壁側膜の修復過程(操作3日後)



束を作り、macrophage が線維素網に着床している。6時間目ではこれらの所見が増強され、12時間目になるとmacrophage は線維素を喰食したためか、その形態を変え線維素網も疎になつている。24時間後にはmacrophage はさらにその形態が変化して表面の顆粒状の凹凸は少なくなり、線維素は減少し、48時間後には線維素はほとんど消失して太い線維素束の一部を残すのみとなる。また、この時期には欠損部の表面に多少の隆起すなわち、new mesothelization の所見もみられる。

漿膜欠損後3日目になると2日目までにみられた太い線維素束はもはやみられず、線維素網も散在性にみられるに過ぎなくなる。また、この時期には肉眼的には欠損部と正常部との判別は殆ど困難なほど修復されてくる。4日目になると線維素網、線維素束、macrophageなどは完全に近いほど消失して表面は平滑となり、一部では

正常漿膜のような波状を呈しかけてき、5～6日目にはこれらの所見が増強されて、7日目には欠損部は欠損前の漿膜面と区別がつかないほどに修復される。

以上の家兎の腸管漿膜欠損後の修復過程の所見を要約すると、欠損漿膜は7日目には癒着を伴うことなく修復され、新生漿膜中皮の主源泉は tissue macrophage (fibroblast, mesenchymal cell) と考えられる。

2. 壁側腹膜欠損後の修復過程 (図3, 4)

ラットの壁側腹膜を家兎の腸管漿膜と同様に剝離・欠損させた後の修復過程を検討した。

腹膜欠損後30分頃から線維素が網状に欠損部を掩うが、これは3時間目には図3のようになり、24時間後にはこの上に多数の球状の細胞が deposit した所見がみられる。また、この free macrophage と思われる細胞の下に submesothelium にはこの細胞より幾分大きく扁平

図5 腸管漿膜の癒着過程 (操作直後～24時間後)

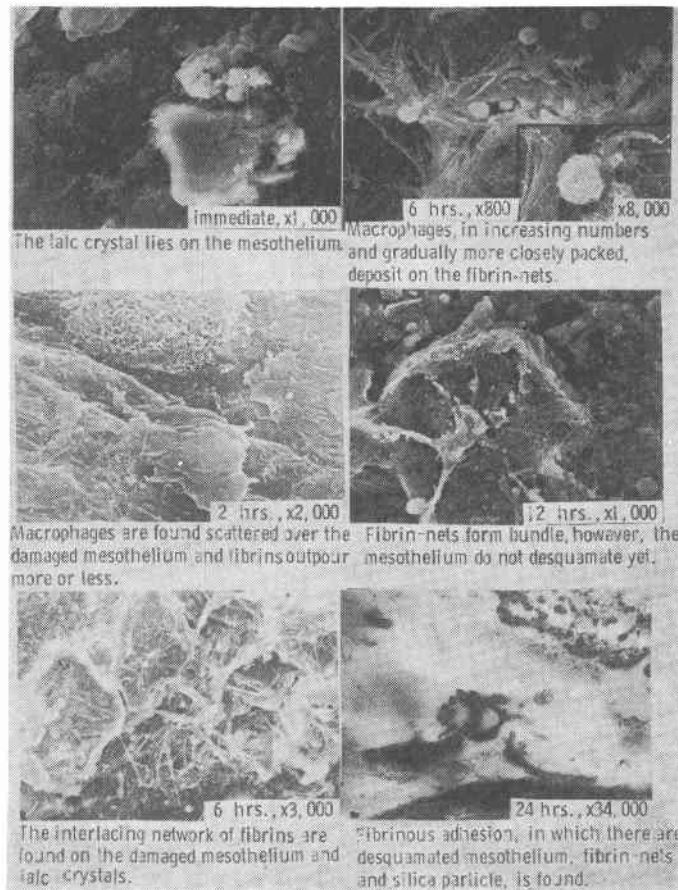


図6 腸管漿膜の癒着過程 (操作2~3日後)



な細胞が出現しており、この細胞は3日目になると欠損面を広く覆い、この頃になると free の macrophage は著しく減じ、fibrin も最早やみられなくなる。

壁側腹膜欠損後3日目の所見は図4のようで、free macrophage は癒合しながら消失しかけてゆき、多数の tissue macrophage が欠損面を覆い、一部には中皮様に扁平化しているものもみられる。

3. 腸管の癒着過程 (図5, 6, 7)

家兎の腹腔内にタルク粉末を撒布した後の腸管の癒着過程を経目的に電顕的に観察した。癒着起因操作後2時間、6時間目の所見では線維素の折出が欠損実験より多く、反対に macrophage の出現は僅少である。24時間後には損傷腸管面は他の腸管面と線維素性に癒合(膠着)が起こってくる。

2日後になると癒合した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 fibrocyte が出現し、癒合から癒着へと器質化が始まりかけてくる(図

6)。さらに、3日後になると、fibroblast が出現して結合組織化が旺盛になって行く所見がみられ、4日後には fibroblast は堤防状の突起を出すようにして separate して行き、また、これから transformate したと思われる fibril がみられる。

7日目になると分裂の旺盛な fibroblast、すでに分裂した扁平で長い fibroblast (flattend Fb)、collagen fibril など多彩な所見がみられ、膠質が漸次器質化しているのが解かる(図7)。

しかしながら、結合組織の完成はこの時期より遙かに遅れる。20日目になると fibrocyte の周囲に elastic fiber がみられ、結合組織が弾性化(脆弱化)し、癒着がペトリ型から permanent な癒着ないし banjo-string adhesion になるのを窺わせる。

III. 考 案

腸管漿膜、壁側腹膜の中皮の損傷、脱落によつてもたらされる転帰としては中皮の再生 (new mesothelization

として創面を被覆するのは underlying fibroblast であつたと報告し, Raftery¹⁴⁾ も新生中皮は, peritoneal macrophage が transformate するのではなく, subperitoneal の primitive mesenchymal cell か fibroblast かは明瞭ではないが血管周囲の結合組織細胞から develop するとの見解を發表している。

Eskeland ら¹⁰⁾ は free floating macrophage が壁側腹膜の欠損部の mesothelial regeneration の重要な源泉であると述べ、電顕的に、macrophage が中皮に転換するのを観察し、さらに、これが正常の mesothelium のように持続的に層を形成するには8日間を要すると報告している。

私どもの観察では腹膜・漿膜の欠損の mesothelial regeneration は subserosal の tissue macrophage (これは Raftery の観察では primitive mesenchymal cell と記載されている) の transformate によって行われるらしいとの走査電顕像を得たが、これについてはさらに目下 thymidine を用いた検討を行っているので、近い将来結論がでると考えている。その他、Waters & Buck¹²⁾ が述べているようにリンパ球の関与も無視できないと考えている。

漿膜中皮の損傷、脱落によって漿膜面に線維素の折出が認められるが、この線維素の origin については血管に富む漿膜下組織の炎症の結果、毛細管の透過性が亢進して血液成分が滲出し、血液成分中の prothrombin が漿膜下層の prothrombin 作用によって thrombin になり、同時に滲出された fibrinogen と反応して fibrin になると説明せられてきたが、Schade & Williamson²²⁾ が fibrinous adhesion の必須条件として中皮の脱落 (desquamation) を挙げ、Water & Buck¹²⁾ の gelatin の dry film を用いて basement membrane を残した mesothelial cell のみ removal した際の SEM 観察では fibrin deposit がほとんどみられていないこと、さらに、私どもの抗フィブリノーゲン血清を用いた蛍光抗体顕微鏡学的観察、また mesothelial regeneration の際、fibrin が basement membrane に transformate しつつあるような所見⁹⁾ などから考えて、折出される fibrin の origin は基底膜ではないかと推論している。

線維素の折出があるとこれは fibrinolytic な作用によって溶解、吸収されるが、その機序を Gervin²³⁾ は胃腸管漿膜の fibrolytic activator に求め、その activity の低下時には線維素は吸収されずに fibrinous adhesion が起こると述べ、Buckman²⁴⁾ も線維素溶解現象の面から

腸管癒着の発生機序を説明している。また、Johnson & Whitting¹⁸⁾ は腹腔漿液から implant される中皮または macrophage によつて fibrin は清掃されると考え、飯島ら²⁵⁾ も macrophage による喰食が暗示される所見を得ている。私どもの観察結果では peritoneal free macrophage が主として fibrin の清掃 (吸収) に働き、tissue macrophage (primitive mesenchymal cell) が new mesothelium になつて mesothelial regeneration が完成されるらしいとの結果を得たが、未だ不明の点もあり、その詳細については目下検討中である。

一方、癒着過程についての私どもの観察結果をまとめてみると、まず、癒着の初期変化として中皮の損傷、脱落 (desquamation) と線維素の折出、沈着およびこれを阻止せんとする macrophage の出現などが認められ、24時間後には他の漿膜との間に線維素性癒合 (fibrinous adhesion) が起こり、48時間後にはさらに密な網状膠着となり、線維化 (fibroblast の出現) が開始されるが、器質化が旺盛になるのは3~4日以後と推測された。また、膠原化が完成され始めるのは10日頃で、これは25日頃には終焉し、膠原化された癒着部に弾性線維が出現して癒着の脆弱化が始まるのは28日以後と思われる所見を得た。すなわち、線維性癒着の完成には初め collagen fiber が関与するが、後には elastic fiber が司り、これによつて癒着は脆弱化、非薄化されて banjo string adhesion になると思われる。

腸管漿膜・の修復と腸管癒着の微細構造学的差異は折出された fibrin に対する生体反応とその後の mesothelialization にあると心得る。こう考えると腸管癒着は開腹術後の生体反応として止むを得ないものではなく、あくまで病的過程として促えるべきものであり、外科医はその対策を慎重に考えねばならないことがわかる。

むすび

腸管漿膜の修復過程と対比させて腸管の癒着過程を透過型・走査型電顕的に観察した結果について報告した。すなわち、癒着が損傷漿膜の治癒過程でなく、病的転帰であることを明らかにし、また、癒着の完成には1カ月余の日時を要することを認めた。今後、癒着の防止対策は癒着発生機序の理論の上に組み立てられ、研究されるべきであろうことを強調したい。

文 献

- 1) Bryan, T.: Clinical lectures on intestinal obstruction. Med. Times Gaz. 1: 363, 1872.
- 2) Battle, W.H.: Intestinal obstruction coming

- on four years after the operation of ovariectomy. *Lancet*, **1**: 818, 1883.
- 3) Graser, E.: Untersuchungen über die feineren vorgänge bei der Verwachsung peritonealer Blätter. *Dtsch. Z. Chir.*, **27**: 533, 1888.
 - 4) Perry, J.F., Jr., Smith, G.A. and Yonehiro, E.R.: Intestinal obstruction caused by adhesion. *Ann. Surg.*, **142**: 810, 1955.
 - 5) 脇坂順一, 他: 開腹術後の病態生理—とくに癒着の問題を中心に—. *外科*, **33**: 344, 1971.
 - 6) 矢野博道, 他: 急性腸閉塞症の臨床的観察. *外科治療*, **27**, 1, 1972.
 - 7) 脇坂順一, 矢野博道: あすの外科展望, II. 腸管癒着症, p. 143~174, 現代の医学シリーズ. 金原出版社, 東京, 1975.
 - 8) 矢野博道, 他: 腸管漿膜の修復と癒着. *Medical Postgraduates*, **14**: 100, 1976.
 - 9) 矢野博道, 他: 小児の術後イレウスの検討. *小児外科・内科*, **7**: 701, 1975.
 - 10) Eskeland, G.: Regeneration of parietal peritoneum in rats. 2: an electron microscopic study. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **68**: 379, 1966.
 - 11) Carr, I. et al.: The surface structure of mouse peritoneal cells. A study with the scanning electron microscopic study. *J. Microsc.*, **89**: 105, 1969.
 - 12) Watters, W.B. and Buck, R.C.: Scanning electron microscopy of mesothelial regeneration in the rat. *Lab. Investig.*, **26**: 604, 1972.
 - 13) Raftery, A.T.: Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animals: a light and an electron microscopical study. *Br. J. Surg.*, **60**: 969, 1973.
 - 14) Raftery, A.T.: Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J. Anat.*, **115**: 375, 1973.
 - 15) Ryan, G.B. et al.: Mesothelial injury and recovery. *Amer. J. Path.*, **71**: 93, 1973.
 - 16) Milligan, D.W. and Raftery, A.T.: Observation on the pathogenesis of peritoneal adhesion: a light and electron microscopical study. *Br. J. Surg.*, **61**: 274, 1974.
 - 17) Cameron, G.R. et al.: Repair of Glisson's capsula after transgenital wound of the liver. *J. Path. Bact.*, **3**: 1, 1957.
 - 18) Johnson, F.R. and Whitting, H.W.: Repair of parietal peritoneum. *Br. J. Surg.*, **49**: 653, 1962.
 - 19) Bridges, J.B. and Whitting, H.W.: Parietal peritoneal healing in the rat. *J. Path. Bact.*, **87**: 123, 1964.
 - 20) Curran, R.C. and Clark, A.E.: Phagocytosis and fibrogenesis in peritoneal implants in the rat. *J. Path. Bact.*, **88**: 489, 1964.
 - 21) Ellis, H. et al.: The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br. J. Surg.*, **52**: 471, 1965.
 - 22) Schade, D.S. and Williamson, J.R.: The pathogenesis of peritoneal adhesion: an ultrastructural study. *Ann. Surg.*, **167**: 500, 1968.
 - 23) Gervin, A.S. et al.: Serosal hypofibrinolysis; a cause of postoperative adhesions. *Amer. J. Surg.*, **125**: 80, 1973.
 - 24) Buckman, R.F. et al.: A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J. Surg. Res.*, **20**: 1, 1976.
 - 25) Iijima, N. et al.: Experimental studies on intraabdominal adhesions. *Postgrad. Med. J.*, **46**: 278, 1970.
 - 26) 矢野博道, 他: 腸管癒着の発生機序に関する研究—特に微細構造学的検討—. *日外会誌*, **77**: 130, 1976.