

細菌性腹膜炎下の結腸縫合創治癒に関する実験的研究

和歌山県立医科大学消化器外科 (主任: 勝見正治教授)

廣 田 耕 二

EXPERIMENTAL STUDIES ON HEALING OF SUTURED COLONIC WOUNDS UNDER BACTERIAL PERITONITIS

Kohji HIROTA

Department of Gastrointestinal Surgery, Wakayama Medical College
(Director: Professor Masaharu Katsumi)

結腸穿孔腹膜炎の結腸縫合創治癒に及ぼす影響についての研究は少なく、従って細菌性腹膜炎下で、いかなる処置を行えば結腸吻合が安全かという明確な結論が得られていない。著者は独自の方法で成犬61頭に細菌性腹膜炎を作製し、さらに68頭を用い、腹膜炎下で結腸創の縫合を行い、腹腔内処置法として非治療群、生食水洗浄群、生食水洗浄後 polyvinylpyrrolidone iodine 撒布群、同じく heparin 撒布群、同じく抗生剤撒布群の5群に分け効果を検討した。その結果、抗生剤撒布群が死亡率7.1%、縫合不全率3.5%と最良で、さらに、腹膜炎の程度、腹水中細菌数、縫合部癒着、耐圧試験、病理組織検査においても優れた成績を示した。

索引用語: 実験的腹膜炎, 腹膜炎下結腸縫合, 結腸縫合創治癒

I. 緒 言

近年、細菌性腹膜炎の治療は抗生剤と外科学の進歩により臨床的にかんがりの治療成績がえられているが、腹膜炎下での結腸吻合の適応に関してはいまだ問題点が多い。事実教室では過去数年間にわたり結腸吻合に関する研究が行われ、臨床的に Gambee 一列縫合により縫合不全率の減少 (1.4%) をおさめてきたが、腹膜炎下での縫合不全率は28.5% (2/7) となお高率で満足すべき成績をえていない。また文献的にも過去10年間の本邦での腹膜炎下の一次的結腸吻合132例を集計してみると縫合不全率は35.6% (47/132) である。一方、古く1889年 Mikulicz が穿孔腸管を腹壁外に脱出させ固定する Mikulicz 術式を発表して以来、人工肛門造設術などを含め一次的結腸吻合をさける術式が主流をなしてきた感がある。この理由の1つに実験的腹膜炎の作製が非常に難かしく、従って一次的結腸吻合の是非に関する研究が乏しかったことがあげられよう。文献的にみると実験的腹膜炎の作製方法は、盲腸の切開¹⁾、虫垂の結紮²⁾、回腸盲管の作製³⁾、糞便の注入などの多くの方法がみられるが、いずれも極めて短期間で

死亡するという欠点があり、結腸吻合の研究に用いるモデルとしては適当ではない。

そこで、著者は細菌浮遊液にゲル状寒天を混入する独自の方法で腹膜炎を作製し、細菌性腹膜炎下の一次的結腸吻合は果して適応があるのか、あるとすればいかなる処置のもとで縫合が安全に行うのかを雑種成犬を用いて検討した。

II. 実験 I : 実験的腹膜炎の作製

1 実験目的

腹腔内に細菌を含むゲル状寒天を注入し、腹膜炎の程度および生存期間を検討して、結腸縫合創治癒の研究に用いるモデルとして理想的な菌種と細菌量を求めるのを目的とした。

2 実験対象ならびに方法

細菌を含有する寒天の作製は18~24時間 heart infusion broth で細菌を培養し、その細菌浮遊液 8ml を採取し 3% 寒天 2ml と混入することによって作製した。寒天内の細菌数はほぼ 10^9 /ml であった。まず体重 8~15kg の雑種成犬30頭を用い、手術24時間前から絶食とし経口水のみをとらせ、術直前に排便させて、

GOF 気管内挿管麻酔下に約 3cm の正中切開で開腹し、上記ゲル状寒天を腹腔内に注入した。菌種及び細菌量は Klebsiella (以下 Kleb とす) 5×10^8 /kg (10頭), Kleb+E.coli 5×10^8 /kg (10頭), Kleb+E.coli 10^9 /kg (10頭) の 3 群とし、死亡率について検索した。さらにこれとは別に成犬 31 頭を追加し、Kleb+E.coli 5×10^8 /kg を用い以下の項目について検討した。

3 測定項目

A) 死亡率

細菌注入後腹膜炎に対する治療・処置を一切せず、腹膜炎作製後 1 日目の死亡率および 7 日目までの累計死亡率をみた。

B) 腹水中細菌数および腹水量

屠殺時の腹水を採取し、腹水 1ml 中の細菌数を Urotube Roche[®] で培養測定した。合わせて全腹水を計測し 4 段階に分類した。

C) 腹膜炎の程度

上記腹水中細菌数に加え、屠殺時の腹腔内の発赤、出血斑、膿苔、腹水、癒着の肉眼所見を各々 0 ~ Ⅲ の 4 段階とし、Grade I は肉眼所見で (+) 2 コ以上で (++) 1 コ以下もしくは細菌数が 10^6 /ml 以上、同じく Grade II は (++) 2 コ以上で (Ⅲ) 1 コ以下もしくは 10^6 /ml 以上、同じく Grade III は (Ⅲ) 2 コ以上もしくは 10^6 /ml 以上と分類した。

D) 血中 endotoxin 及び血液培養

細菌注入後 30 分、1・2・3・4・5・6 時間および 1・3・5・7 日目に約 5ml の末梢静脈血を採取し、Limulus Test Wako[®] で endotoxin の有無を検した。同時に約 3ml の末梢血を採取し、heart infusion broth で細菌を培養し、陽性例については確認培地で菌種を確認した。

E) 組織学的検索

屠殺後 *A. mesenterica caudalis* の分枝部近傍の結腸を取り出し、10% formalin 固定後 Hematoxylin-Eosin 染色を行った。

4 実験結果

A) 死亡率

30 頭の内 Kleb 5×10^8 /kg 群は 1 日目 1 頭 (10%) 7 日目までに 4 頭 (40%) が死亡し、これに対し Kleb+E.coli 5×10^8 /kg 群は 1 日目 2 頭 (20%) 7 日目までに 5 頭 (50%) の死亡であったが、Kleb+E.coli 10^9 /kg 群は 1 日目 6 頭 (60%)、7 日目までに 9 頭 (90%) が死亡した。すなわち、死亡率では菌種間に大差は認めない。

B) 腹水中細菌数および腹水量

追加した 31 頭では、細菌数は 1 日目で $10^5 \sim 10^6$ /ml であったが、7 日目には 10^3 /ml 前後となった。しかし腹水量は 3 日目以後著明な減少はなく、腹腔内の総細菌量としては 3 日目以後は減少していないと判断できた (図 1)。

C) 腹膜炎の程度

追加した 31 頭について、腹膜炎の程度を先に示した Grade に従い経日的にみると、1 日目では Grade II が 9 頭、Grade III が 1 頭であったが、日を増すごとに腹膜炎は軽微となり、7 日目には Grade I が 3 頭、Grade II が 4 頭であった (図 2)。

図 1 実験的腹膜炎における腹水中細菌数 (1ml 中) 及び腹水の程度の推移

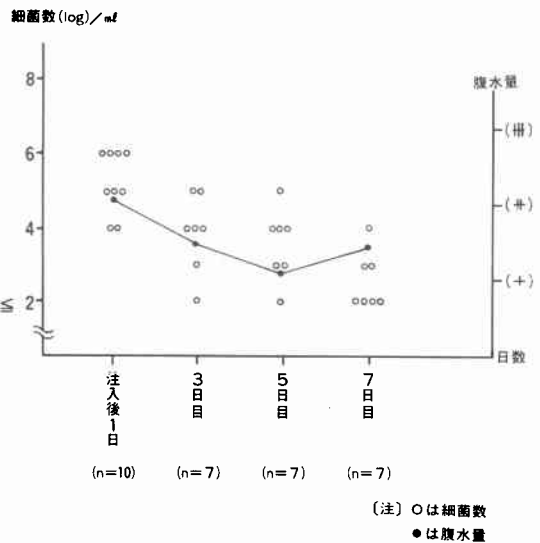
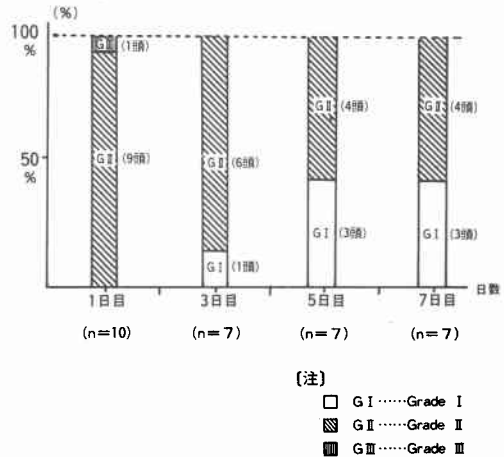


図 2 実験的腹膜炎重症度の推移



D) 血中 endotoxin および血液培養

同じく31頭の内、細菌注入後30分・5時間・6時間・1日・7日の計6頭が endotoxin 陽性で、その陽性率は5.9% (6/101) と低率であった。また血液培養は1日目の2頭のみ陽性で、これも1.9% (2/101) と低率であった。

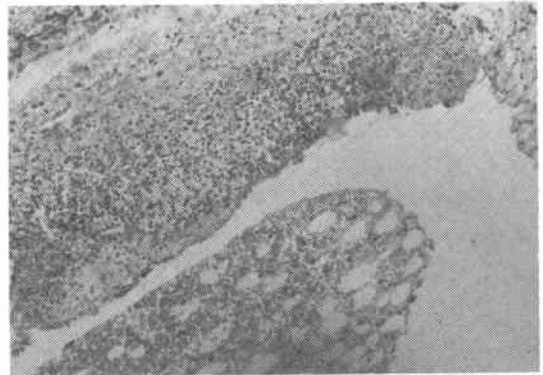
E) 組織学的検索

同じく31頭において、結腸漿膜面の多核白血球浸潤、fibrin 析出、出血、円形細胞浸潤、肉芽組織の増生の5項目を0~卅の4段階に分け、各々に対し0~3.0の点数を定め、その平均値で判定した。多核白血球浸潤、出血の2項目は1日目が最も強く、以後経日的に軽減した。また fibrin 析出は3日目が最も強く、その後軽減した。これに対し、円形細胞浸潤は1日目は殆んど認められず、5日目で最も強く存在し、肉芽組織もこれと同じ傾向を示し7日目で最も強かった(図3・写真1)。

5 小括

実験的腹膜炎の作製には細菌を含有する半流動性寒天 5×10^8 /kg の注入が、死亡率の点から最も適当であり、細菌の種類による死亡率の差は認められなかった。 5×10^8 /kg 注入群の腹膜炎の程度は第1日目で、ほぼ Grade II を示し、7日目においても Grade II のものが半数をこえていた。さらに腹水中の細菌は1週間を通じて存在し、組織学的にも結腸の漿膜面に炎症所見が7日間認められた。以上の結果、細菌を含有する半流動性寒天を使用した実験的腹膜炎は、腹膜炎自身均一で長期間持続し、結腸縫合創治癒の研究に用いる実験

写真1 腹膜炎作製1日目の結腸漿膜病理組織像 (×40)



的モデルとして適当であることが判明した。

III. 実験II:細菌性腹膜炎下の結腸縫合創治癒

1 実験目的

細菌性腹膜炎下で結腸縫合を行い、同時に各種の腹腔内治療を施行し、その縫合創治癒に及ぼす影響について検討するのを目的とした。

2 実験対象ならびに方法

体重 8~15kg の雑種成犬68頭を用いた。

A) 非腹膜炎下結腸縫合群 (control 群)

雑種成犬13頭を用い、術前処置は実験Iと同様にし、GOF 気管内挿管麻酔下に約10cm 長の正中切開で開腹した。結腸の A. mesenterica caudalis の分岐部とそれより5cm 口側の2ヶ所で結腸間膜対側で約2/3週の切開を行った後、3-0 P.G.A.糸 (Dexon®) を用い Gambee 1列縫合を行って閉腹した。

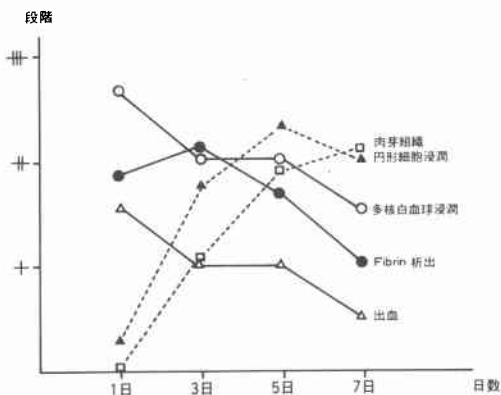
B) 腹膜炎下結腸縫合

雑種成犬55頭を用い、実験Iの方法により Kleb+E. coli 5×10^8 /kg の腹膜炎を作製し、24時間後に気管内挿管麻酔下に再開腹した。結腸の切開および縫合は control 群と同一方法で行った。尚、結腸縫合後以下に示す5群の腹腔内治療を同時に行った。

- a) 非治療群
- b) 生食水洗浄群
- c) 生食水洗浄後 polyvinylpyrrolidone iodine 撒布群 (以下 PVP-I 群とす)
- d) 生食水洗浄後 heparin 撒布群
- e) 生食水洗浄後抗生剤撒布群

なお、PVP-I (Isodine®) は有効ヨード0.1%で10ml/kg 使用し、heparin は200単位/kg、抗生剤は cephalotine 2g/dog を使用した。またこれら腹腔内治

図3 実験的腹膜炎の結腸漿膜の病理所見推移



[注] 各項目を0~(卅)の4段階に分類し、その平均値を示す。

療とは別に全身的治療として, a)~e)の各群に cephalotine 2g/dog の点滴静注を術当日と術後 1・3・5・7 日目に行った. control 群及び各種腹腔内治療群とも縫合後 1・3・5・7 日目に屠殺剖検し, 以下に述べる各項目について縫合部の治癒状態を検索した.

3 検索項目

A) 死亡率および死亡原因の探索

縫合後 7 日目までの死亡率を算出し, その死亡原因について検討を加えた.

B) 腹膜炎の程度

実験 I における腹膜炎の程度の基準に従い判定し, 縫合後 1・3・5・7 日目で屠殺剖検し, Grade I ~Grade III の段階で判定した.

C) 腹水中細菌数の推移

屠殺時の腹水を採取し, 腹水 1ml 中の細菌数を Urotube Roche で培養測定した.

D) 屠殺時縫合不全率

屠殺時の縫合部の状態を十分観察し, 一見して判る

大きな縫合不全から, 縫合部の癒着を剝離して初めて判るピンホール程度のもので全て縫合不全とみなして検討した.

E) 屠殺時縫合部癒着

勝部⁴⁾の癒着判定基準を参考にして採点し, その平均値を用いた.

F) 耐圧試験

屠殺後直ちに縫合部を中心に約 10cm 長の結腸をとり出し, 一方を盲端にして, 他端にチューブを連結し, 縫合腸管を水中に没して圧を加え, 注入加圧した色素水が縫合部から漏れる時の圧を水銀計で測定するいわゆる liquid inflation leak test を用いた.

G) 組織学的検索

縫合部を中心に結腸を取り出し, 10%formalin 固定後 Hematoxylin-Eosin 染色を行った.

4 実験結果

A) 死亡率および死亡原因

control 群の死亡率は 7.6% (1/13) で, 死因は縫合

表 1 実験的腹膜炎下の結腸縫合

1-a. 使用頭数及び死亡率

1-b. 縫合不全率

1-a

() 内は死亡頭数

術後屠殺日	1日	3日	5日	7日	総頭数	死亡率
非腹膜炎(Control)	3(0)	3(0)	4(1)	3(0)	13(1)	7.6
腹膜炎下						
非治療	3(1)	3(1)	3(0)	3(0)	12(2)	16.6
洗浄のみ	3(1)	2(0)	2(0)	2(0)	9(1)	11.1
洗浄+PVP-I	3(0)	3(1)	2(0)	2(0)	10(1)	10.0
洗浄+Heparin	2(0)	2(0)	3(1)	3(0)	10(1)	10.0
洗浄+抗生剤	4(0)	4(1)	3(0)	3(0)	14(1)	7.1

[注] 各群に全身的抗生剤CET 2g/dog を術当日と術後 1・3・5・7日に点滴静注

1-b

() 内は縫合不全数
縫合部数

術後屠殺日	1日	3日	5日	7日	計
非腹膜炎(Control)	0(0/6)	0(0/6)	12.5(1/8)	0(0/6)	3.8(1/26)
腹膜炎下					
非治療	33.3(2/6)	33.3(2/6)	16.6(1/6)	0(0/6)	20.8(5/24)
洗浄のみ	33.3(2/6)	0(0/4)	0(0/4)	0(0/4)	11.1(2/18)
洗浄+PVP-I	16.6(1/6)	16.6(1/6)	0(0/4)	0(0/4)	5.0(1/20)
洗浄+Heparin	50(2/4)	0(0/4)	16.6(1/6)	0(0/6)	15.0(3/20)
洗浄+抗生剤	12.5(1/8)	0(0/8)	0(0/6)	0(0/6)	3.5(1/28)

*は死亡犬1頭を含む

[注] 各群に全身的抗生剤CET 2g/dog を術当日と術後 1・3・5・7日に点滴静注

不全であった。control群を除いた55頭の死亡率は10.9% (6/55) で、死亡原因は縫合不全2頭、強度の腹膜炎1頭、開腹創哆開1頭であった。腹腔内治療別に死亡率をみると、非治療群は16.6%、洗浄群11.1%、PVP-I群10%、heparin群10%、抗生剤群7.1%で、非治療群を除いて腹腔内治療別には明らかな差はなかった(表1-a)。

B) 腹膜炎の程度

各群ともGrade I~IIIに合わせて点数を1.0~3.0と定め、その平均値で評価した。最も強い腹膜炎を示した群は非治療群で、3日目においてもGrade IIを示した。これに対して7日間を通じ最も軽微であったのがheparin群で、7日目にはcontrol群と差はなかった。その他の群はこの両者の中間に存在した(図4)。

C) 腹水中細菌数の推移

腹水1ml中の細菌数を求め、その平均値をもって表わした。各群とも洗浄前の細菌数は 10^6 /ml前後であったが、洗浄を行った4群は洗浄直後は明らかに細菌数の減少を認めたが、術後1日目以後には再び細菌数の増加を示すパターンをとった。しかし、抗生剤群が術後3日目以後最も細菌数が少なく、 10^2 /ml以下を示しcontrol群とほぼ差を認めなかった。さらにheparin群も良好な結果を示し、PVP-I群、洗浄群は細菌数がやや多く認められた。これに対し非治療群は7日間を通じ最も細菌数が多く存在した(図5)。

洗浄による効果を検討したところ、生食水500ml使用後の細菌数は非常に減少し、さらに1000ml使用後には 10^2 /ml以下のものが殆んどであった。このことより成犬での腹腔内洗浄には生食水1000mlが適当と考えられた(図6)。

図4 腹膜炎の程度の推移

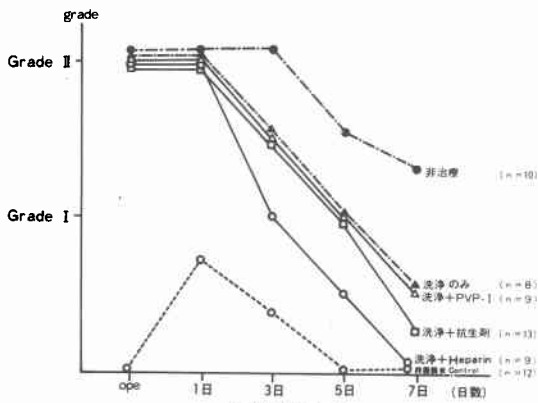


図5 腹水中(1ml)細菌数の推移

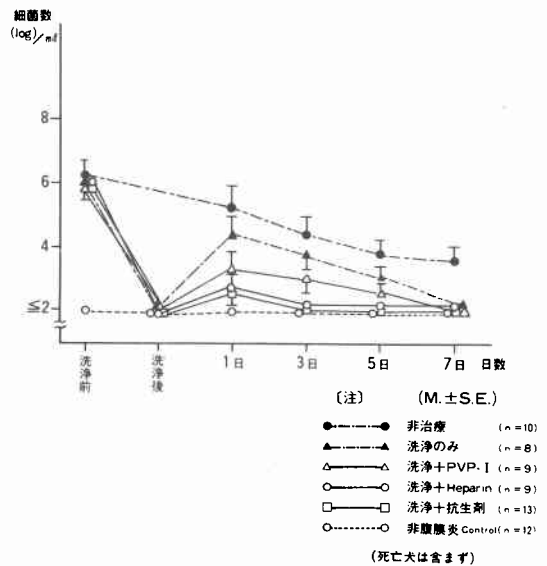
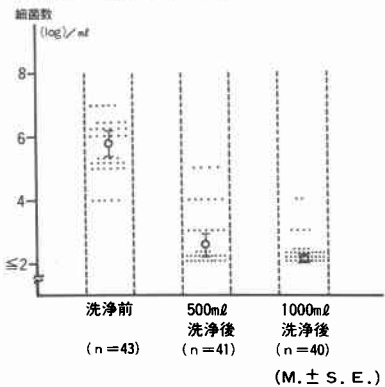


図6 洗浄後腹水中(1ml)細菌数



D) 屠殺時縫合不全率

control群は3.8%の縫合不全率であったが、腹膜炎下縫合を行ったものの内、非治療群は20.8%、heparin群15%、洗浄群11.1%と悪く、これに対してPVP-I群5.0%、抗生剤群3.5%と良好な結果を示した。術後日数別ではheparin群の1日目が50%と高率を示し、縫合部に対しては悪影響を示した(表1-b)。

E) 屠殺時縫合部癒着

腹腔内治療別に比較すると、非治療群の7日目、PVP-I群の7日目に強度の癒着が認められたが、これに対して、heparin群は1・3・5・7日目とすべてにおいてcontrol群よりも低値を示し、癒着が軽微であった(表2)。

表2 屠殺時縫合部癒着 (点数*)

	術後1日	3日	5日	7日
非腹膜炎(Control)	0.8	1.2	1.0	0.8
腹膜炎下				
非治療	0.75	1.5	1.5	2.75
洗浄のみ	1.0	1.0	1.75	2.0
洗浄+PVP-I	1.5	1.5	1.75	2.5
洗浄+Heparin	0	0.5	0.25	0.5
洗浄+抗生剤	1.0	1.0	1.5	1.5

*癒着の判定基準

- 0点 癒着なし
- 1点 縫合部の一部に用手制断可能な癒着
- 2点 縫合部のほぼ全体に用手制断可能な癒着
- 3点 縫合部のほぼ全体に用手制断不能な癒着

図7 縫合部の耐圧試験

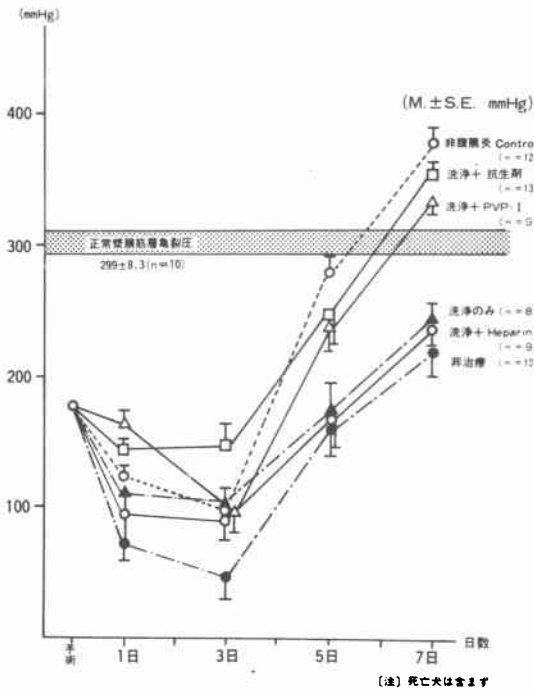


表3 縫合部病理所見評価

	1~3日		5~7日	
	多核球	出血	Fibrin析出	肉芽形成 線維化形成
非腹膜炎(Control)	→	→	→	→
腹膜炎下				
非治療	↑↑	→	↑	↓ ↓
洗浄のみ	↑↑	→	↑	↓ ↓
洗浄+PVP-I	↑	→	→	→
洗浄+Heparin	↑	↑↑	→	↓ ↓
洗浄+抗生剤	↑	→	→	→

F) 耐圧試験

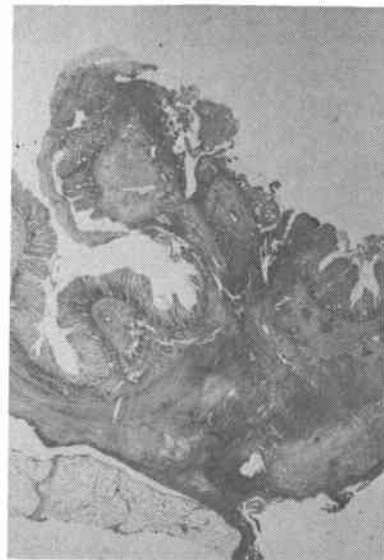
耐圧試験は各群とも術後日数別に縫合部3カ所について行った。control群を含め各群とも3日目に最低値を示した。なかでも最低値を示したのが非治療群で、1日目 56.6±12.0mmHg, 3日目 40±5.7mmHgを示

し、5日目になると160±5.7mmHgで、control群の257±10.3mmHgに比べ有意に低く(p<0.01), さらに7日目でも203±14.5mmHgとcontrol群の357±10.3mmHgに比べ有意に低値を示した(p<0.001)。同じく洗浄群及びheparin群とも5日目(p<0.01), 7日目(p<0.001)でcontrol群と比べ有意に低値を示した。これに対し抗生剤群とPVP-I群はcontrol群とほぼ差はなく、5日目, 7日目において耐圧力の回復を示した。なお正常犬の結腸の漿膜筋層亀裂圧は10頭平均で299±8.3mmHgであった(図7)。

G) 組織学的検索

組織学的所見として縫合部の多核白血球の浸潤, 出血, fibrinの析出, 肉芽形成, 線維化形成の程度を0点(0)から3点(Ⅲ)までの4段階に分けて判定し, その平均値を用いcontrol群を基準とし, これより低値を示すもの(↓), 同程度のもの(→), やや高値を示すもの(↑), 強度に高値を示すもの(↑↑)と4段階に分け評価した。術後1日目から3日目の特徴として, 多核球浸潤は非治療群と洗浄群において強度に認められるほか, その他の群でも中等度認められ, 出血はheparin群に強度に存在し, fibrinの析出は非治療群, 洗浄群において中等度認められた。5日目から7日目の特徴としては, 肉芽形成および線維化形成では非治療群および洗浄群が低値を示し, 創治療の悪さがうか

写真2 縫合部病理組織像



(2-a)

非治療群 縫合後7日目(×10)



(2-b)

抗生剤群 縫合後7日目(×10)

がえた。また heparin 群において線維化形成の悪さが認められた(写真3, 写真2-a, 2-b)。

5 小括

死亡犬は非治療群を除き腹腔内治療別にみて明らかな差は認められなかった。

腹膜炎の程度はもちろん非治療群が最も強く、治療群では heparin 群が最も軽微であった。

腹水中の細菌数においては heparin 群、抗生剤群が低値を示した。また成犬での腹腔内洗浄は腹水中の細菌の減少程度からみて1ℓが適当であった。

屠殺時縫合不全率は非治療群で20.8%, heparin 群で15%と高く、逆に抗生剤群は3.5%と低率であった。

屠殺時の縫合部癒着は非治療群とPVP-I群が強く、heparin 群は非常に軽微であった。

耐圧試験では heparin 群、洗浄群は非治療群と同程度に不良であり、逆に抗生剤群、PVP-I群はcontrol 群と同程度に良好であった。

組織学的所見では heparin 群は縫合部漿膜面に出血が強く、非治療群および洗浄群は肉芽形成、線維化形成がやや不良であった。

IV. 総括および考察

临床上、腹膜炎下で一期的結腸吻合を行なった場合の縫合不全率について述べた報告は少ないが、小暮ら⁵⁾は22.5% (7/31) 森谷ら⁶⁾は25% (4/16) と報告している。そこで著者は本邦での過去10年間に報告され

た文献症例を集計し縫合不全率を算出したところ35.6% (47/132) となり、教室における腹膜炎下結腸縫合不全率27.3%とほぼ同程度であった。さらに死亡率をみると、鈴木ら⁷⁾は40% (14/35), 加藤ら⁸⁾は25% (3/12) と述べている。欧米では Whelan ら⁹⁾は28%, Kenneth は21% (37/180) と報告し、いずれも死亡率は高い。このように腹膜炎下における結腸吻合は、待期的手術に比べ縫合不全率、死亡率ともに高く、適応に関する文献的報告をみても、結腸穿孔の腹膜炎時には縫合不全の危惧から一期的吻合はすべきでないという報告¹¹⁾と、積極的に吻合すべきであるという報告⁹⁾に分かれているのが現状である。そこで著者は細菌性腹膜炎下での一期的結腸吻合は果して適応があるのか、あるとすれば何如なる処置を行えば吻合がより安全であるのかの問題に解答すべく今回の実験を行った。

〈実験的腹膜炎作製方法について〉

実験的腹膜炎の作製に関しては外科的作製法と細菌注入作製法に大別できる。外科的なものでは結腸・盲腸の切開¹⁾、虫垂結紮・切開²⁾、回腸盲管作製と血行遮断³⁾などが報告され、細菌注入法では糞便の浮遊液¹²⁾、細菌培養の浮遊液¹⁸⁾²⁰⁾の注入がある。しかし上記方法では、腹膜炎作製後実験動物は数時間で死亡し、腹膜炎自身も均一性にかけることが多い理由から、諸家は種々の工夫をこらしてきた。例えば、gelatin capsule¹⁴⁾の細菌を他の物質に包みこんで注入する方法や、血液とかヘモグロビン¹⁵⁾¹⁶⁾、硫酸バリウム¹⁴⁾、bile salts¹⁷⁾、殺菌した糞便¹³⁾などを細菌と混入する報告がみられる。ヘモグロビンを混入する理由について Filles ら¹⁵⁾は腹膜の吸収能が低下し、注入後5時間では腹腔内細菌数はヘモグロビンを混入しない場合の1000倍である事からと述べている。また Toni Hau ら¹⁶⁾はヘモグロビンは白血球、とくに多核球の腹腔内への遊走をおさえ、白血球の働きを抑制しているためと結論している。さらに葛西ら¹⁸⁾は糞便を混入する理由として、その異物性と proteolytic enzyme の作用をあげている。しかし、これらいずれの方法でさえなお実験動物が短時間で死亡し、腹膜炎の均一性がかける点があった。これらは細菌の拡散が良いため腹膜の自浄作用により早く細菌が吸収され腹膜炎が生じにくかったり、逆に腹膜炎が生じて、腹膜からの細菌・endotoxin などの吸収が急速に生じるためショック死などが起こっていたものと推定される。この点著者の作製した腹膜炎は半流動性寒天により、細菌そのものの拡散をある程度おさえ

て細菌の focus を作る点と、寒天中に細菌が存在するため細菌・endotoxin の腹膜からの吸収が徐々に起こる事により、ショック等の死亡がさげられたものと思われる。

〈各種腹腔内治療について〉

著者の成績では腹腔内洗浄に抗生剤を併用した場合、7日間を通じ死亡率7.1%、縫合不全率3.5%と低率で、さらに耐圧力に至っては最も弱い3日目さえも平均140mmHgと良好な結果を示し、非腹膜炎の control 群とはほぼ差のない創治療過程を示した。このように腹腔内洗浄に併用した種々の抗生剤、サルファ剤の腹腔内投与の報告は臨床的または実験的にも数多く認められ、腹膜炎の治療の1つの方法として広く用いられているのが現状である。しかし、腹膜炎に対する効果は一般に認められていても、腹膜炎下での結腸吻合の場合に腹腔内の抗生剤投与がいかなる結果をもたらすかという報告は少なく、さらにその種々なる治療法との比較検討された報告となると皆無に等しい。抗生剤のなかった過去において、腹膜炎手術時の腹腔内洗浄は腹膜炎をかえって広げるため禁忌とされていた時期もあったが、腹腔内洗浄を行い臨床にはじめて好成績をおさめたのは1957年の Burnett¹⁹⁾の報告であった。Burnettらは生食水洗浄を行いその後抗生剤として高濃度の penicillin と streptomycin を腹腔内に投与し死亡率の低下をもたらした。その後、抗生剤と洗浄併用を推奨する数多くの報告があり、近年では1978年 Stewart¹²⁾が虫垂炎の穿孔189例に抗生剤 (tetracyclin と noxythiolin) 入りの洗浄を行い、洗浄をしなかったものより入院期間が短縮できたとし、1979年には Stephen²⁰⁾が持続的な抗生剤入りの洗浄を行い死亡率の減少を得ている。また本邦においても1969年大島²¹⁾が穿孔性腹膜炎時の抗生剤腹腔内投与について実験的および臨床的に有効であったとし、さらに1971年渡辺²²⁾が156例の腹膜炎の治療に際し、十分な腹腔内洗浄と病巣切除および術後の強力な抗生剤投与によりドレーンなしにきわめて良い成績をあげることができたとして報告している。これに対し実験的報告では、1969年 Sleeman²³⁾はラットで腹腔内洗浄を行い抗生剤の腹腔内投与を併用し腹膜炎に良好な結果をもたらしたと述べ、1972年には Rosato³⁾が成犬で洗浄のみの効果を検討し、死亡率の著しい減少を報告している。

腹膜炎の他の治療法として洗浄液に PVP-I を使用する方法があり、著者の成績では PVP-I は縫合部癒着が強く、7日間の死亡率10%、縫合不全率5.0%が

control 群に比べやや高く、腹膜炎の治療効果は全体として抗生剤に及ばなかったが、耐圧力などでは良好な成績をおさめた。このことは、縫合部の癒着は漿膜が癒着して治ることが1つの因子であるから、PVP-I 群は縫合部の癒着が強く生じるために耐圧力の増加をきたしていると推論される。文献的には1974年に Lavingne²⁴⁾がはじめて実験的腹膜炎に PVP-I を用い、抗生剤 (cephalotin と kanamycin) と同じ効果を示し有効であったとし、その濃度は有効ヨード1%で2.5ml/kg が適当で、PBI・血中ヨードをも測定し副作用はなかったと述べている。Gilmore²⁵⁾も PVP-I の効果を推奨し抗生剤に匹敵すると報告し、同じく Sindelar²⁶⁾も細菌の耐性に心配しなくてもよい点および抗生剤のような感受性試験をしなくてもよい点を強調している。しかし、このような賛成派に対し一部の報告では反対の意見もあり、Lagarde²⁸⁾は成犬に腹膜炎を作製し PVP-I 投与を行ったが生存率は良くなかったと述べ、腹腔内に PVP-I を残すことは問題があるとしている。何れにしてもこれら賛否両方も PVP-I の濃度は有効ヨードではほぼ0.1%とし、量は10~20ml/kg の投与が多く、著者の実験もこれに準じた。

臨床的に PVP-I を用いた報告は1979年の Sindelar²⁶⁾で、腹膜炎168例の内80例に使用し術後膿瘍形成が1例、これに対し生食水洗浄のみの88例中膿瘍形成が9例認められ有効であったと報告し、その血中ヨード量・T₄値にも変化はなかったと述べている。

腹膜炎のもう1つの治療法に腹腔内に heparin を投与する報告があり、著者の実験結果からも heparin 治療は生存率も良く、腹腔内細菌数の減少も早く腹膜炎そのものの治療としては良好であったが、縫合不全率が15%と高く、耐圧力の低下などから結腸縫合部には悪影響を及ぼしていた。このことは heparin の癒着防止作用が影響し縫合部の漿膜癒合を防げるためと考えられる。今後臨床的な使用方法としては、まだまだ検討が必要であろうが、腸吻合などを行っていない場合(人工肛門造設時など)の腹膜炎時にその意義があるのではなからうか。

heparin 投与の報告は、古くは1952年 Zinser²⁸⁾が heparin 化された成犬では腹腔内の細菌が早く浄化されると報告している。最近では、1976年 Toni Hau²⁹⁾が成犬を用い腹膜炎作製後、heparin100単位/kg を腹腔内に投与し、生存率80%で control の30%に比し良好であったとし、抗生剤を使用しなくても腹膜炎の抑制

ができた」と論じている。また O'Leary³⁰⁾の報告においても生存率が良かったとされている。heparin 治療の原理は O'Leary³⁰⁾によれば、「腹膜の癒着とは生体防禦の1つであり、細菌の拡散を防いでいるのであるが、腹膜炎時には腹腔内に多くの fibrin の沈着が存在し、これが腹膜本来の働きである細菌の浄化をおくらせている。heparin はこのような癒着をなくすことにより腹腔内の細菌の浄化を促進する。」と推論している。この heparin 治療に関する臨床的な報告は未だ見あたらない。

その他の腹膜炎の腹腔内治療法としては、近年超音波洗浄を行う報告³¹⁾もあり、さらに人工腹膜を用い持続的灌流を行う報告もされている。また腹腔内の洗浄に関して、その効果については多くの諸家が認めているが、その量については一定していない。Burnett¹⁹⁾は 500~800ml 程度とし、Stephen²⁰⁾は 6ℓ、McKenna³²⁾は 16ℓ とまちまちである。著者はその他文献的に検討を行ったが、いずれもその洗浄量の根拠については述べず、あくまでも各人が経験的に行ってきたのが現状である。

著者はこの点についても実験で検討を行い、10kg 前後の成犬での洗浄効果を洗浄液 500ml・1000ml の各時点での細菌量より判定し、成犬では 1000ml の洗浄で十分であることを明確にした。

〈腹膜炎の結腸縫合創に及ぼす影響について〉

縫合部の耐圧力から検討してみると、著者の成績で、非治療群は術後 3 日目の耐圧力平均 40mmHg で最低を示し (control 群 83.3mmHg)、その後も回復が悪くて 7 日目でも 203mmHg (control 群 357.5mmHg) と低値を示した。これに対し、抗生剤群は最も良好な耐圧力を示し、control 群との差は認められなかった。heparin 群は 5 日目・7 日目になってもそれぞれ 153mmHg、230mmHg と耐圧力の回復が悪く、興味ある結果をもたらした。文献的には 1967 年 Letwin ら³³⁾はラット小腸で腹膜炎下ではじめて吻合部耐圧力を測定し、術後 3 日目では正常吻合部の圧よりも 55~70% の低下が認められたと述べ、その後 Kilam ら³⁴⁾も同じくラット小腸を用い吻合と同時に細菌性腹膜炎を生じさせ経日的に吻合部耐圧力を測定し、その脆弱性を検討している。それによれば、耐圧力は吻合後 3 日目が control との差が大きく、細菌では大腸菌が最も強い影響を及ぼしたと報告されている。1970 年には Hawley³⁵⁾がラビット結腸を用い腹膜炎発生による吻合部耐圧力の低下を論じている。

さらに病理組織学的な面からみるとどうであろうか。まず正常結腸の縫合創治療過程に関する現在の報告をまとめてみると、縫合創の初期には創面およびわずかに残された創腔に fibrin や血小板が沈着し、白血球・組織球等の炎症性細胞が創部に集まり、3~4 日目より線維芽細胞の増殖や新生毛細管ができ、5 日目には膠原線維が沈着しはじめ、上皮の再生も認められるようになり、抗張力・耐圧力も増加して、順調に経過すればほぼ 2 週間で創癒が完成する。著者の実験での control 群の創癒はこれと同じ経過をとっている。そこで腹膜炎はいかなる機転で創癒に悪影響を及ぼしているのかを病理組織学的な面を中心に考えてみたい。腹腔内に感染が生じることで予想される主な影響は①滲出液による影響②多核白血球の浸潤による影響③細菌及び細菌毒素の影響④ collagenase による影響、その他多くの因子が考えられる。

① 滲出液による影響

細菌が生体に侵入することにより生じる生体反応の第 1 は炎症性充血で、血管壁の透過性が高まることにより細胞成分が血管外に滲出する。とくに細菌感染による場合血漿蛋白の滲出は高度となり、このことが直接肉芽形成を阻害する³⁶⁾とも言われている。さらにリンパ環流にも障害が生じるため滲出液が組織の間隙に貯溜し、炎症性水腫 (浮腫) を形成し、浮腫そのものが創癒を防げる因子と考える説³⁶⁾もある。

② 多核白血球の浸潤

大高ら³⁶⁾によれば細菌感染があれば生体の好中球の浸潤は著明となり、死滅した好中球に由来する一種の蛋白分解酵素 (proteinase) が肉芽形成の途上の collagen 蛋白に対して障害を与えると推論している。渡辺ら³⁶⁾も好中球浸潤のある部位は lysosomal enzyme のためムコ多糖染色が陰性となり、周辺の線維形成は乏しいと述べている。

③ 細菌及び細菌毒素による影響

細菌の炎症惹起作用は、その新陳代謝の終末産物と exotoxin および菌体の崩壊により放出される endotoxin の化学的な作用が主であるが、細菌そのものもつ異物としての物理的な作用も存在する。大高ら³⁶⁾は肉芽組織を構成する細胞群に対する endotoxin の直接的な障害をも推論している。

④ collagenase による影響

吻合部の collagen が創癒に重要な役割をしていることは、1887 年 Halsted が報告して以来数多くの研究がなされ明確化されている。とくに結腸においては

collagenaseが他の腸管よりも多く含まれている点から諸家の研究的となっている。1970年 Hawley ら³⁷⁾は結腸の吻合部で腹膜炎下と非腹膜炎下の collagenase 測定を行い、腹膜炎下の方がかなり高値を示したと報告している。北島³⁷⁾も多核球が多いほど collagenase の活性が強く、collagen の減少が強いと述べている。これらの結果当然 collagenase の上昇は吻合部の脆弱性をもたらす。

著者の実験での病理学的所見の特徴を述べると、非治療群では多核白血球浸潤、fibrin 析出が強く認められ、肉芽形成・線維化形成の乏しいことが判明した。これは炎症が強く残存していることを示し、炎症の存在は創治癒の遅延・縫合部の脆弱性へと導くことを物語っている。これに対し、抗生剤群では多核球浸潤は5日目で control と同じ程度となり、肉芽形成・線維化形成も良好で、炎症がなくなるにつれ創治癒の順調な回復がえられている。その他の特徴としては、heparin 群では多核球浸潤は日まじに減少し炎症所見は軽減するが縫合部の出血が著明で、線維化形成が乏しいため縫合部の脆弱性は7日目でも認められた。

V. まとめ

1) 細菌性腹膜炎下での結腸縫合は、腹腔内の非治療下では適切でない。

2) 腹腔内洗浄後の heparin 撒布は腹膜炎治療としては有効であるが、縫合部の耐圧力の低下をきたすため、結腸吻合を行う場合の腹腔内治療としては適当ではない。

3) 腹腔内洗浄後の PVP-I 撒布は結腸縫合部の耐圧力を増加させるが、縫合部癒着が強く、同様に適当ではない。

4) 腹腔内洗浄後の抗生剤撒布は腹腔内治療とし最も適当で、非腹膜炎下の結腸縫合とほぼ差のない良好な創治癒がえられる。

稿を終るに臨み、終始ご指導ご校閲を賜った恩師勝見正治教授に深謝の意を捧げるとともに、絶えず叱正、ご指導を頂いた浦伸三元講師、殿田重彦博士ならびに共同研究班の諸兄、教室の諸兄に深く感謝する。

また、組織病理の面でご指導を賜った中検病理久保邦臣講師に厚くお礼申し上げる。

(なお本論文の要旨は、第34回日本大腸肛門病学会総会、第16回日本消化器外科学会総会において発表した。)

文 献

1) Hovanian, A.P., et al: An experimental study of the consequences of intraperitoneal

irrigation. Surg. Gynecol. Obstet., 134: 575-578, 1972.

2) King, D.W., et al: A rabbit model of perforated appendicitis with peritonitis. Br. J. Surg., 62: 642-644, 1975.

3) Rosato, E.F., et al: Peritoneal lavage treatment in experimental peritonitis. Ann. Surg., 175: 384-387, 1972.

3) 勝部有二: 結腸縫合創治癒に及ぼす抗癌剤の影響に関する実験的研究. 日消外会誌, 11: 721-733, 1978.

5) 小暮公孝ほか: 大腸穿孔の臨床. 外科, 40: 731-740, 1978.

6) 森谷宣皓ほか: 各種消化管吻合法の比較. 最新医学, 33: 1929-1931, 1978.

7) 鈴木康紀ほか: 特発性S状結腸穿孔の1治験例. 外科, 39: 314-317, 1977.

8) 加藤祐之助ほか: 大腸穿孔. 大腸肛門誌, 29: 4-14, 1976.

9) Whelam, C.S., et al: Surgical management of perforated lesion of the colon with diffusing peritonitis. Am. J. Surg., 121: 374-378, 1971.

10) Kenneth, E.: Resection of the perforated segment. Am. J. Surg., 133: 67-72, 1977.

11) 牧野永城ほか: 大腸憩室の特質とその治療方針. 手術, 10: 1045-1052, 1976.

12) Stewart D.J. and Motheson, N.A.: Peritoneal lavage in faecal peritonitis in the rat. Br. J. Surg., 65: 57-59, 1978.

13) Sharbaugh, R.J.: A new model for producing experimental fecal peritonitis. Surg. Gynec. Obstet., 133: 843-845, 1971.

14) Nichols, R.L., et al: Peritonitis and intraabdominal abscess; An experimental model for the evaluation of human disease. J. Surg. Res., 25: 129-134, 1978.

15) Filles, R.M. and Sleeman, H.K.: Pathogenesis of peritonitis. Surg., 61: 385-392, 1967.

16) Toni Hau, et al.: Mechanisms of the adjuvant effect of hemoglobin in experimental peritonitis. Surg., 83: 223-229, 1978.

17) Schneierson, S.S., et al: Enhancement of intraperitoneal staphylococcal virulence for mice with different bile salts. Nature., 190: 829-835, 1965.

18) 葛西森夫ほか: 急性汎発性腹膜炎の臨床と実験. 外科, 31: 270-276, 1968.

19) Burnett, W.E. et al: The treatment of peritonitis using peritoneal lavage. Ann. Surg., 145: 675-682, 1957.

20) Stephen, M. et al: Continuing peritoneal lavage in high risk peritonitis. Surg., 85: 603-606,

- 1979.
- 21) 大島聡彦ほか：穿孔性腹膜炎の化学療法の研究。日大医誌, 28 : 1065—1094, 1969.
 - 22) 渡辺 晃ほか：腹膜炎の新しい治療法。臨外, 26 : 37—54, 1971.
 - 23) Sleeman, H.K. et al: Value of antibiotics corticosteroids and peritoneal lavage in the treatment of experimental peritonitis. Surg., 66 : 1060—1066, 1969.
 - 24) Lavigne, J.E., et al: The treatment of experimental peritonitis with intraperitoneal Beta-dine solution. J. Surg. Res., 16 : 307—311, 1974.
 - 25) Gilmore, O.J.A., et al: Intraperitoneal Povidone-Iodine in peritonitis. J. Surg. Res., 25 : 471—476, 1978.
 - 26) Sindelar, W.F., et al: Intraperitoneal irrigation with Povidone-Iodine solution for the prevention of intraabdominal abscesses in the bacterial contaminated. Surg. Gyne. Obst., 148 : 409—411, 1979.
 - 27) Lagarde, M.C., et al: Intraperitoneal Povidone-Iodine in experimental peritonitis. Ann. Surg., 187 : 613—619, 1978.
 - 28) Zinsser, H.H.: Experimental study of physical factors, including fibrin formation, influencing the spread of fluids and small particles with and from the peritoneal cavity of the dog. Ann. Surg., 136 : 818—827, 1952.
 - 29) Toni Hau, et al: Anticoagulation in the treatment of experimental peritonitis. Surg. Forum., 27 : 458—460, 1976.
 - 30) O'Leary, J.P.: Beneficial effect of minimal Heparin in experimental peritonitis. Surg. Forum., 28 : 55—57, 1977.
 - 31) 岡崎武臣：汎発性腹膜炎における腹腔内超音波洗浄の応用。東女医誌, 49 : 566—584, 1979.
 - 32) McKenna, J.P., et al: The use of continuous postoperative peritoneal lavage the management of diffuse peritonitis. Surg. Gyne. Obst., 2 : 254—258, 1970.
 - 33) Letwin, E., et al: Healing of intestinal anastomoses. Can. J. Surg., 10 : 109—116, 1967.
 - 34) Kilam, S.K., et al: Bacterial peritonitis and the bursting strength of intestinal anastomoses. Can. J. Surg., 18 : 372—378, 1975.
 - 35) Hawley, P.R., et al.: Etiology of colonic anastomotic leaks. Proc. R. Soc. Med. Suppl., 63 : 28—30, 1970.
 - 36) 大高裕一ほか：創傷治癒の形態学。外科, 32 : 1102—1108, 1970.
 - 37) 北島政樹：胃腸吻合創の治癒経過に関する実験的研究。日外会誌, 75 : 538—553, 1968.
 - 38) 渡辺洋望ほか：これからの創傷治癒研究。臨外, 30 : 991—1001, 1975.