日消外会誌　28（11）：2184～2193，1995年

ラットにおける消化管吻合治癒に対するシスプラチン投与の影響および高気圧酸素治療の効果

東京慈恵会医科大学第三病院外科
笹屋　一人　　金子　　靖　　岩本　公和

シスプラチン（cisdichlorodiammineplatinum：CDDP）の消化管吻合治癒に及ぼす影響を検討するためにラットを用い実験を行った．エーテル麻酔下に開腹，小腸切離後端々吻合を行い，吻合部に薄いスポンジを縫着，シスプラチン3mg/kg を腹腔内投与，静脈内投与を行い，1週間後に摘出，スポンジ中 hydroxyproline 定量，組織学的検討および burst 圧測定を行い，無投与群と比較した．スポンジ中 hydroxyproline 量は腹腔内投与群0.29mg/g，静脈内投与群1.61mg/g，無投与群2.02mg/g で各群間に有意差を認めた．組織学的所見は肉芽形成，肉芽およびスポンジへのコラーゲン増生で腹腔内投与群，無投与群間で有意差を認めた．burst 圧は腹腔内投与群145mmHg，無投与群216mmHg で2群間に有意差を認めた．腹腔内投与時の吻合治癒障害に対する高気圧酸素治療は改善傾向は認めるが有意差はなかった．消化管吻合1週間後の腹腔内投与では，吻合治癒障害は認めなかった．

Key words： wound healing of intestinal anastomosis, intraperitoneal chemotherapy, hyperbaric oxygen therapy, hydroxyproline content in sponge, bursting pressure of digestive canal

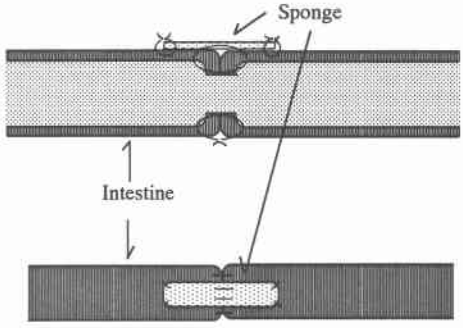
I．はじめに

近年，消化器癌に対し，補助化学療法として，周術期の抗癌剤腹腔内投与が試みられている．また，抗癌剤が創傷治癒を遅延させるという報告[1)~3)]も散見されており，Engelmann らはシスプラチン静脈内投与が創傷治癒に対し悪影響を与えると報告している[4)]．今回，われわれはラットを用い，シスプラチン投与の消化管吻合治癒に及ぼす影響を調べるために実験を行った．また，さらに高気圧酸素治療を行い，その効果を検討した．

II．対象および方法

10週から19週齢，雄，ウィスターラットを用い，麻酔はエーテルにて導入，塩酸ケタミン15mg/body を皮下注射し，エーテル持続吸入にて麻酔維持を行った．正中切開にて開腹，空虚となっている部の小腸を切離し端々吻合を行った．縫合糸は7-0　polypropylene suture を用い，Gambee 縫合法にて行った．写真洗浄用の fine mesh vinyl sponge（エヌ・エヌ・シー株式会社製）を乾燥状態で15×7×0.5mm に切り，小腸吻合部に縫着した（**Fig. 1**）．シスプラチンは3mg/kg body weight を腹腔内投与あるいは尾静脈より静脈内投与した．

Fig. 1　Intestinal anastomosis by the Gambee method and the sponge fixed at the anastomotic site.



1．実験1

シスプラチン手術時投与の影響をみ，さらに，高気圧酸素治療の効果をみるために以下の group に分け検討した．

Group A：小腸吻合時にシスプラチン3mg/kg を腹腔内投与し，7日後に吻合部を摘出した．

Group B：小腸吻合時にシスプラチン3mg/kg を尾

＜1995年7月5日受理＞別刷請求先：笹屋　一人
〒201　狛江市和泉本町4－11－1　東京慈恵会医科大学第三病院外科

静脈より静脈内投与し，7日後に吻合部を摘出した．

Group C：コントロール群としてシスプラチンは投与せず，7日後に吻合部を摘出した．

Group D：小腸吻合時にシスプラチン3mg/kgを腹腔内投与し，手術当日より術後6日目まで連日，2 atmospheres absolute (ATA) にて純酸素，加圧持続時間1時間，加圧および減圧時間それぞれ5分の高気圧酸素治療を行った．術後7日目に吻合部を摘出した．

Group E：シスプラチンは投与せず，手術当日より術後6日目まで連日，group Dと同様の高気圧酸素治療を行った．術後7日目に吻合部を摘出した．

各group間で手術時生後週数が偏らないようにラットの配分を行った．各groupをさらに以下の3つに分け，検討した．1) hydroxyproline定量群，2) 組織学的検討群，3) burst圧測定群．また，栄養状態の指標として体重減少量を測定した．

1) Hydroxyproline（以下，HPと略）定量群

小腸吻合時に縫着したスポンジを7日後に摘出，スポンジ中のHP量を定量した．HP定量は北里ラボラトリーに依頼し，行った．

2) 組織学的検討群

術7日後に吻合部付近小腸を摘出し，光学顕微鏡的に観察した．10%ホルマリン固定後，ヘマトキシリン・エオジン染色(以下，HE染色)，エラスチカ・ワンギーソン染色(以下，EVG染色)，PAS染色，アルシアンブルー染色を行った．HE染色にて肉芽形成やスポンジ中への線維芽細胞の増生を，EVG染色にてコラーゲンの増生を観察した．酸性および中性ムコ多糖体の観察のためにアルシアンブルー染色，PAS染色を行った．

3) Burst圧測定群

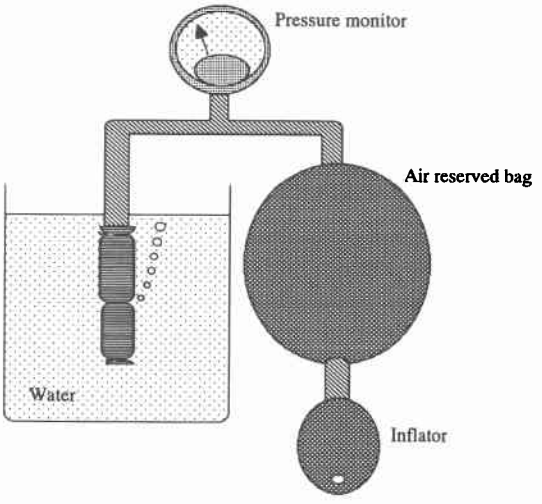
吻合時スポンジは縫着せず，7日後に吻合部腸管を摘出し，burst圧を測定した．水浸下に腸管の一端を結紮，もう一端より空気を送り込み，吻合部あるいは吻合部以外より空気が漏出したときの腸管内圧をburst圧とした（**Fig. 2**）．

2．実験2

消化管吻合7日後にシスプラチンを投与した場合の消化管吻合治癒状況をみるために以下のgroupに分け検討した．

Group F：吻合術7日後に再開腹，癒着を剝離し，シスプラチン3mg/kgを腹腔内投与（スポンジを縫着してあるラットに対しては一部をスポンジ中に局注）し，吻合術14日後に同部位を摘出した．

Fig. 2 Bursting pressure: Anastomotic intestine was distended with air, and the pressure measured as bursting pressure when the intestine ruptured.



Group G：吻合術7日後に再開腹，癒着を剝離し，生理的食塩水6ml/kgを腹腔内投与（スポンジを縫着してあるラットに対しては一部をスポンジ中に局注）し，吻合術14日後に同部位を摘出した．

各group間に，初回手術時の生後週数が偏らないようラットを配分した．実験1と同様に各groupを，1) HP定量群，2) 組織学的検討群，3) burst圧測定群，に分け検討した．また，初回手術時，再開腹時，摘出時体重を測定し，栄養状態の指標とした．

3．統計学的解析

死亡率の有意差検定はFisherの直接確率計算法にて，それ以外は2標本t検定にて行い，危険率5%以下をもって有意とした．

III．結　果

1．実験1

70匹中，麻酔により1匹死亡し，group A（16匹）に1匹の術後死亡（死亡率6%）を認め，group C（19匹）に1匹の縫合不全を認め，group D（13匹）に3匹の術後死亡（死亡率23%）を認めた．この6匹は除外し，64匹にて検討した（**Table 1**）．

Group Dの死亡率は23%で，group Aの6%に比べ高く感じたが統計学的有意差は認めなかった．

各group間に生後週数，手術時体重には有意差は認めなかった．

体重減少量はgroup Aが40±18g，group Bが47±

Table 1　Groups of experiment and number of rats in each group

Experiment	Group	HBO	Injection	Hydroxyproline content (No)	Microscopic examination (No)	Bursting pressure (No)	Total (No)
No. 1	A	−	IP	5	6	4	15
	B	−	IV	5	3	2	10
	C	−	−	6	7	5	18
	D	+	IP	4	3	3	10
	E	+	−	5	3	3	11
No. 2	F	−	IP (1 week after)	4	4	3	11
	G	−	−	5	3	3	11

HBO ; hyperbaric oxygen therapy. IP ; intraperitoneal injection of CDDP 3 mg/kg.
IV ; intravenous injection of CDDP 3 mg/kg

Fig. 3　Body weight loss of experiment 1 groups.
(mean±SD)

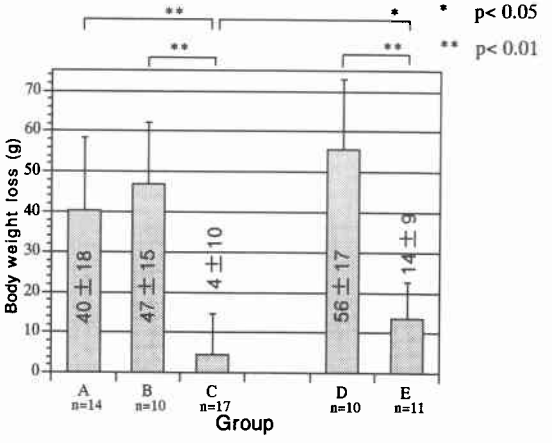
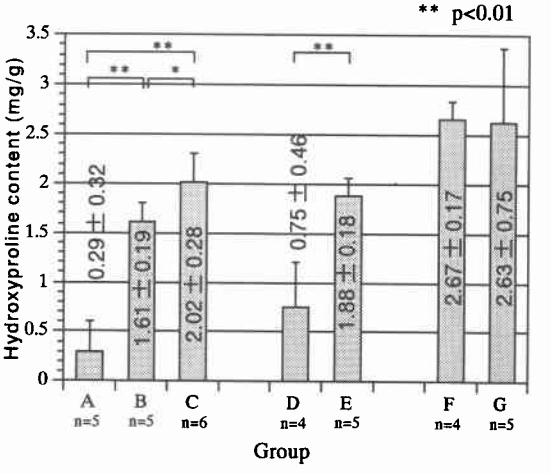


Fig. 4　Hydroxyproline content in sponge of each group.
(mean±SD)
* p<0.05
** p<0.01



15gで，ともにgroup C（4±10g）に比べ有意な体重減少を認めた．group D（56±17g）とgroup E（14±9g）の比較でも有意差を認めた（いずれも $p<0.01$）．Group C，E間の比較でも有意差を認めた．すなわち，無投与群において，高気圧酸素治療施行群(以下，HBO（+）群と略）のほうが高気圧酸素治療非施行群（以下，HBO（−）群と略）よりも有意に多くの体重減少を認めた（$p<0.05$）（**Fig. 3**）．

1）スポンジ中hydroxyproline量

Group A, B, CのHP量はそれぞれ0.29±0.32mg/g，1.61±0.19mg/g，2.02±0.28mg/gで，腹腔内投与群，静脈内投与群，無投与群の順に多くなり，統計学的有意差を認めた．また，group DのそれはO.75±0.46mg/g，group Eは1.88±0.18mg/gでgroup D，E間においても有意差を認めた．

次にHBO(−)群とHBO(+)群の比較では，group C，E間すなわち無投与群間の比較では全く差はなく，group A，D間すなわち腹腔内投与群間の比較では統計学的有意差はみられなかったものの，group D（HBO（+）群）のほうがHP量は多い傾向にあった（$p=0.12$）（**Fig. 4**）．

2）組織学的所見

HE染色にて吻合部の肉芽形成（以下，granと略），スポンジ中の線維芽細胞増生(以下，s-celと略)，EVG染色にて肉芽（以下，g-colと略）およびスポンジ中の

Fig. 5 Microscopic pictures of group C (control group). Good granulation (gran 3+) of the anastomotic site and rich cellularity (s-cel 2+) in the sponge were seen (right top HE ×40, right bottom HE ×200). Rich collagenasis (s-col 2+) found in the sponge (left EVG ×200).

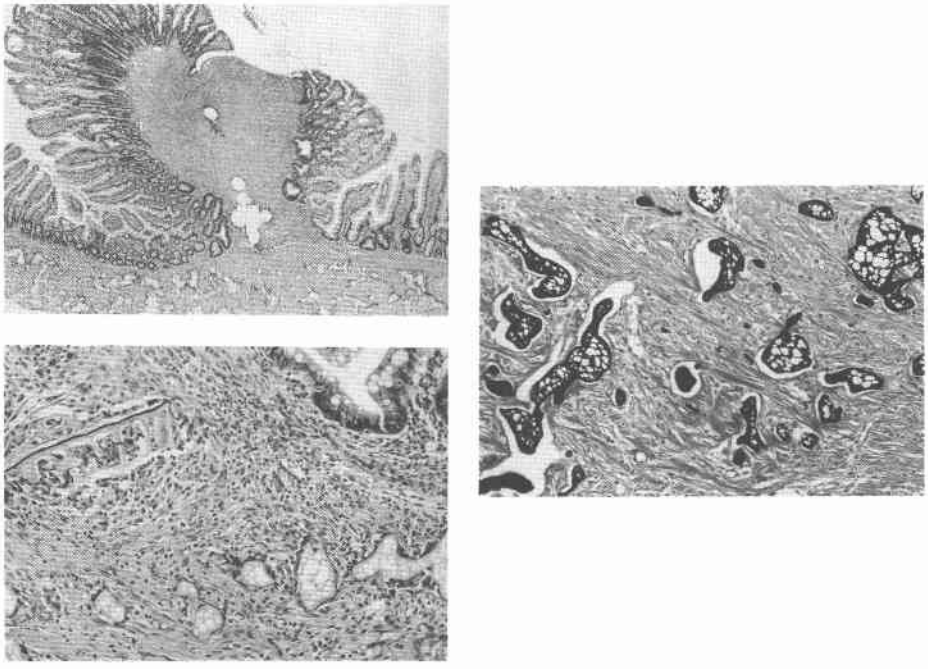


Fig. 6 Microscopic pictures of group A (IP group). Poor granulation (gran−) of the anastomotic site and poor cellularity (s-cel−) in the sponge were seen (right top HE ×40, right bottom HE ×200). Poor collagenasis (s-col−) found in the sponge (left EVG ×200).

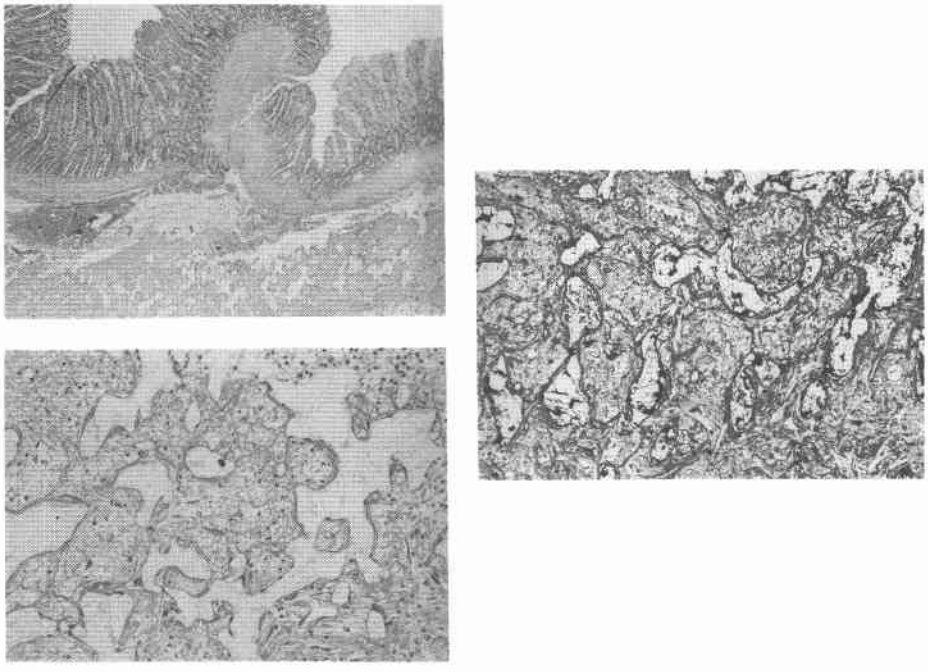
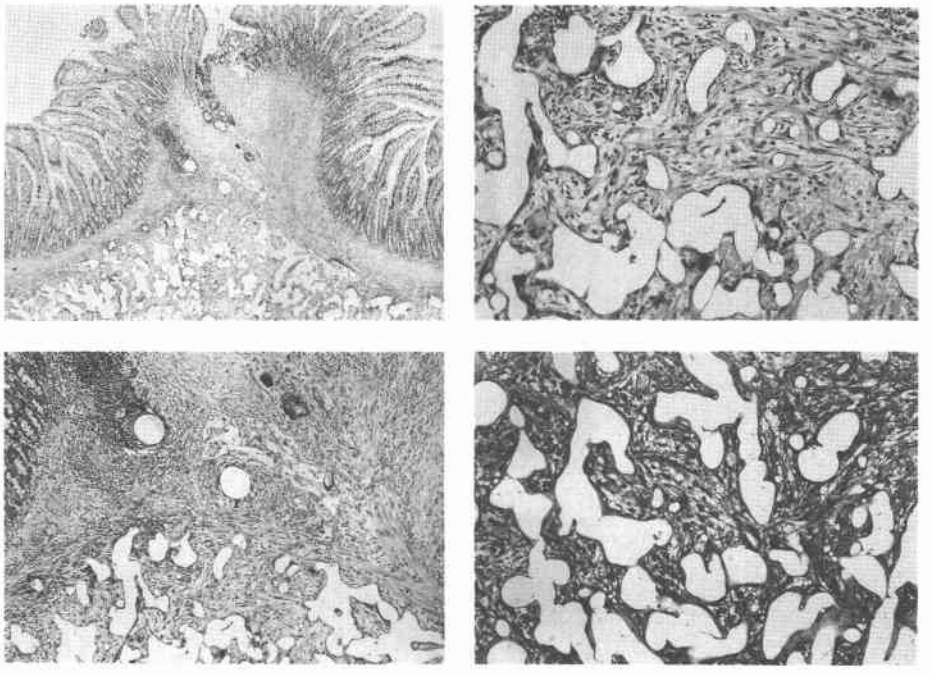


Fig. 7 Microscopic pictures of group D (IP, HBO (+) group). Fair granulation (gran+) of the anastomotic site and fair cellularity (s-cel+) in the sponge were seen (right top HE ×40, right bottom HE ×100, left top HE ×200). Fair collagenasis (s-col±) found in the sponge (left bottom EVG ×200).



コラーゲン増生（以下，s-col と略），PAS 染色における肉芽（以下，g-PAS と略）およびスポンジの染色程度(以下，s-PAS と略)，アルシアンブルー染色における肉芽（以下，g-AlB と略）およびスポンジの染色程度(以下，s-AlB と略)を観察した．それぞれの増生程度や染色程度は，胃癌取扱い規約[5]および大腸癌取扱い規約[6]における脈管侵襲程度に倣い，陽性を＋，2＋，3＋，陰性を－と分け，陽性とも陰性ともつけがたいものを±とし，合計5段階に分け検討した(**Fig. 5, 6, 7**)．各群間を比較検討するため，－，±，＋，2＋，3＋を0，1，2，3，4とスコアー化し，評価した(**Table 2, 3**)．

HBO（－）群，すなわち group A，B，C 間の比較では，gran，g-col，および s-col で group A，C 間に有意差を認めた（group A の gran，g-col，s-col のスコアーはそれぞれ1.83±1.17，1.67±1.03，0.67±0.58，group C のそれはそれぞれ3.29±0.49，3±1，3.25±0.5)．PAS，AlB に関してはほとんど差は認めなかった．

HBO(＋)群，すなわち group D，E 間の比較では，group D の s-col のスコアーは1.67±1.15，group E のそれは3.33±0.58で，統計学的有意差は認めなかったものの group E に多くのコラーゲン増生を認める傾向にあった(p=0.09)．PAS，AlB に関してはほとんど差はなかった．

HBO（－）群と HBO（＋）群との比較においては，group C，E 間すなわち無投与群間の比較では gran や col にはほとんど差はなく，PAS，AlB にも特に差は認めなかった．Group A，D 間すなわち IP 投与群間の比較では s-col で group A のスコアーは0.67±0.58，group D は1.67±1.15であり，s-PAS では group A のスコアーは1.33±0.58，group D は3±0で，高気圧酸素治療群の s-col，s-PAS のスコアーはより高いように思われたが統計学的有意差は認めなかった．

3) Burst 圧

HBO（－）群，すなわち group A，B，C 間の比較では，group A の burst 圧は145±66mmHg，group B のそれは205±49mmHg，group C のそれは216±33 mmHg であり，group A，C 間で有意差を認めた($p<0.05$)．

Table 2 Microscopic findings

Group	gran	s-cel	g-col	s-col	g-PAS	s-PAS	g-AlB	s-AlB
A	+	+	±	±	+	±	2+	2+
A	2+		2+		+		+	
A	−	±	±	−	±	±	+	+
A	2+		2+		+		2+	
A	±	+	±	±	+	+	+	+
A	+		±		+		±	
B	+	2+	+	+	±	±	+	+
B	+	2+	2+	2+	±	+	2+	2+
B	+	2+	+	2+	2+	+	2+	2+
C	3+	2+	3+	2+	+	+	2+	+
C	2+	2+	3+	2+	+	±	3+	3+
C	2+	2+	3+	2+	+	+	3+	3+
C	2+		+		+		+	
C	2+		+		±		2+	
C	2+		2+		±		+	
C	3+	2+	+	3+	+	±	2+	2+
D	+	±	±	±	+	2+	2+	2+
D	+	+	+	±	+	2+	2+	2+
D	+	2+	2+	2+	+	2+	+	2+
E	3+	2+	2+	2+	±	±	2+	2+
E	2+	2+	2+	3+	2+	2+	+	2+
E	+	3+	2+	2+	2+	2+	2+	3+
F	±	2+	−	2+	2+	+	2+	+
F	+	+	2+	3+	+	+	+	2+
F	+	2+	2+	3+	±	2+	2+	2+
F	2+	+	2+	3+	+	2+	+	3+
G	2+	2+	2+	2+	+	+	2+	2+
G	+	3+	+	3+	±	2+	2+	3+
G	+	2+	2+	3+	+	+	+	2+

gran ; granulation of anastomotic site, s-cel ; cellularity in sponge, col ; collagenesis in granulation (g-) and sponge (s-), PAS ; PAS staining rate of granulation (g-) and sponge (s-), AlB ; alcian blue staining rate of granulation (g-) and sponge (s-)

Table 3 Score of microscopic findings (mean±SD)

Group	gran	s-cel	g-col	s-col	g-PAS	s-PAS	g-AlB	s-AlB
A	1.83±1.17	1.67±0.58	1.67±1.03	0.67±0.58	1.83±0.41	1.33±0.58	2.17±0.75	2.33±0.58
B	* 2±0	3±0	* 2.33±0.58	** 2.67±0.58	1.67±1.15	1.67±0.58	2.67±0.58	2.67±0.58
C	3.29±0.49	3±0	3±1	3.25±0.5	1.71±0.49	1.5±0.58	3±0.82	3.25±0.96
D	2±0	2±1	2±1	1.67±1.15	2±0	3±0	2.67±0.58	3±0
E	3±1	3.33±0.58	3±0	3.33±0.58	2.33±1.15	2.33±1.15	2.67±0.58	3.33±0.58
F	2±0.82	2.5±0.58	2.25±1.5	3.75±0.5	2±0.82	2.5±0.58	2.5±0.58	3±0.82
G	2.33±0.58	3.33±0.58	2.67±0.58	3.67±0.58	1.67±0.58	2.33±0.58	2.67±0.58	3.33±0.58

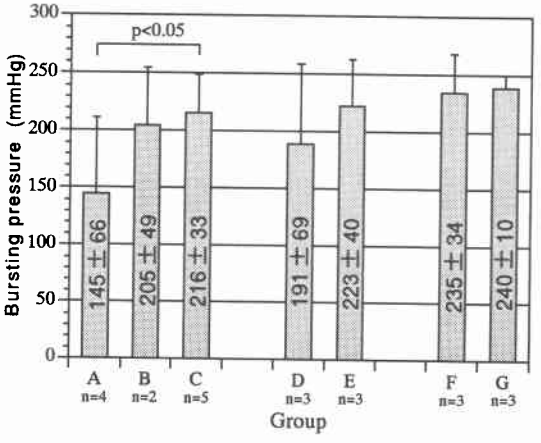
gran ; granulation of anastomotic site, s-cel ; cellularity in sponge, col ; collagenesis in granulation (g-) and sponge (s-), PAS ; PAS staining rate of granulation (g-) and sponge (s-), AlB ; alcian blue staining rate of granulation (g-) and sponge (s-) *$p<0.05$ **$p<0.01$

HBO(+)群，すなわちgroup D，E間の比較では，group Dのburst圧は191±69mmHg，group Eのそれは223±40mmHgで2群間に有意差は認めなかった．

HBO(−)群とHBO(+)群との比較においては，無投与群では，group CとgroupEにほとんど差は認めなかった．腹腔内投与群では，group A(HBO(−)群)は145±66mmHg，group D(HBO(+)群)は191±69mmHgと高気圧酸素治療により若干のburst圧の上昇がみられたが統計学的有意差は認めなかった(**Fig. 8**)．

2．実験2

Fig. 8　Bursting pressure of each group.
(mean±SD)



24匹に行い，初回手術は24匹すべて成功したが，group Fの1匹に再開腹時死亡を，group Gの1匹に再開腹後死亡を認めたため，この2匹を除外し，group F 11匹，group G 11匹にて検討した(**Table 1**)．

生後週数，初回手術時および再開腹時体重はgroup F，G間に差は認めなかったが，摘出時体重はgroup Fが308±34g，group Gが361±24gで2群間に有意差を認めた($p<0.01$)(**Fig. 9**)．

1) スポンジ中hydroxyproline量

Group FのHP量は2.67±0.17mg/g，group Gのそれは2.63±0.75mg/gで2群間に差は認めなかった(**Fig. 4**)．

2) 組織学的所見

Group F，G間にはほとんど差は認めなかった(**Table 2, 3**)．

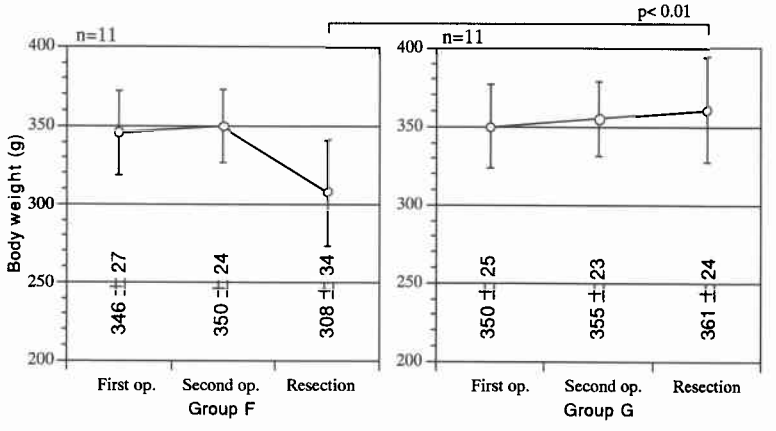
3) Burst圧

Group FのburstはGroup Fの burst圧は235±34mmHg，group Gのそれは240±10mmHgで2群間に差は認めなかった(**Fig. 8**)．

IV．考　察

創傷治癒過程は毛細管やリンパ管の透過性が亢進し，白血球やマクロファージの遊出や血漿成分の滲出が高まる滲出破壊相，毛細血管が新生され線維芽細胞が増殖しコラーゲンが生成され次第に抗張力が高まる増殖相，新生した毛細血管や滲出細胞が減少しコラーゲン線維が増加して抗張力が徐々に回復する成熟相に分けられる[7)~9)]．

Fig. 9　Changes of body weight in experiment 2 (group F and G). Body weight at the first operation, the second operation, and the resection of anastomotic site.
(mean±SD)



コラーゲンの生合成は線維芽細胞内でコラーゲン分子の骨格がつくられ，この中のプロリンとリジンが酵素的に水酸化され，ペプチド鎖が生成される．このペプチド鎖よりprocollagenと呼ばれる前駆体がつくられ，グリコシル化により細胞膜透過性を得，細胞外に分泌され，分子内および分子間のcross linkingで重合し，可溶性コラーゲンから不溶性の成熟安定したコラーゲン線維ができあがる．hydroxyprolineはコラーゲンに特有のもので，これを定量することによってコラーゲンを定量することができる[8]．一方，線維芽細胞の周囲にはムコ多糖類，ムコ蛋白，血漿蛋白，単分子コラーゲンなどからなる基質が集積する．このうち主をなすものはヒアルロン酸，コンドロイチン硫酸などの酸性ムコ多糖類で大部分が線維芽細胞から生成され，受傷24時間で出現し，3～5日目にピークに達しその後漸減する．基質はコラーゲン線維の形成や，遊出細胞の催滑剤となって創傷治癒の上で重要な役割を担っているといわれている[8]．

われわれは吻合部創傷治癒状況を調べるために以下の3点を指標とした．1）吻合部に縫着したスポンジ中のhydroxyprolineの定量．2）組織学的検討．3）Burst圧測定．

コラーゲン構成アミノ酸であるhydroxyprolineを定量する意義は上記の通りであり，Fumagalliら[2]やWiznitzerら[10]は腸管吻合部組織のhydroxyproline量を定量し創傷治癒を評価しており，橋本[3]，Diegelmannら[11]，Goodsonら[12]，Viljanto[13]は皮下に埋め込まれたスポンジ中のhydroxyproline量を定量し評価している．スポンジは創傷治癒の場として提供され，容易に摘出し，その中に含まれる物質を定量することができ，創傷治癒の研究にとってスポンジを利用することは有利であると考えられる．われわれは創傷治癒の場となる腸管吻合部にスポンジを縫着し，スポンジ中のhydroxyproline量を定量し，また組織学的にHE染色で線維芽細胞の増生を，EVG染色でコラーゲン線維の増生を観察し，PAS染色，アルシアンブルー染色で基質を見た[14]．

本実験では，hydroxyproline量は静脈内投与群，腹腔内投与群の順に有意に低下し，シスプラチンはコラーゲン生成を障害し，その程度は腹腔内投与のほうが著明であった．また，組織学的にもシスプラチン腹腔内投与時の肉芽形成の低下やコラーゲン線維の低形成が有意差をもって観察された．一方，PAS染色やアルシアンブルー染色の染色性はそれほど変化は認めず，基質の産生にはあまり影響しないと思われた．

創傷の強度の測定には，創単位断面積あたりの極限強さであるtensile strengthや全体の極限強さであるbreaking strength，内腔器官では破裂時の圧であるbursting pressureなどで表されている[7]．われわれは消化管吻合部の強度を表すためにburst圧を用いた．

シスプラチン腹腔内投与群のburst圧は無投与群に比べ有意に低下しており実際の吻合部の強度の低下も確認された．

以上より考察すると，シスプラチンは，線維芽細胞の増生を抑えさらにコラーゲン生成を抑える（線維芽細胞自体のコラーゲン生成を抑えるか，線維芽細胞の増生が抑えられたことによりコラーゲン量が低下するのかは不明）．しかし，基質の産生にはそれほど影響を与えないものと思われた．

また，吻合術1週間後のシスプラチン腹腔内投与であれば，吻合治癒に全く障害を与えなかったことより，シスプラチンは，創傷治癒機転初期の線維芽細胞増生やコラーゲン生成を障害し，その後のコラーゲンの成熟やコラーゲンの分解と合成の動的平衡には影響しないものと思われた．

吻合治癒障害は栄養障害によるという意見もあるが，腹腔内投与群よりも静脈内投与群のほうが体重減少が激しい一方，腹腔内投与群のほうが吻合部治癒障害が強かったことより，シスプラチン投与による吻合治癒障害は単なる栄養障害ではなく，シスプラチンの直接作用によるものが主であると思われた．

高気圧酸素治療は一般に一酸化炭素中毒，ガス栓塞，嫌気性菌感染症などの治療に利用されている[15][16]．虚血に陥った創傷部では線維芽細胞や白血球機能が抑制され，創傷治癒が障害されているが，これに対し高気圧酸素は局所の虚血を改善し，線維芽細胞機能を高め，コラーゲン増生を促し，白血球の殺菌作用を高め，創傷治癒を改善させる[17]．戸谷[15]は人工的な虚血皮膚欠損創や熱傷創に対する高気圧酸素治療の効果を報告している．

今回われわれはシスプラチン腹腔内投与時の消化管吻合治癒に対する高気圧酸素治療の影響を検討した．無投与群では高気圧酸素治療を行っても，HP量，組織学的スコアー，およびburst圧にほとんど変化はなかった．腹腔内投与群では高気圧酸素治療によりHP量およびburst圧に若干の上昇を認めたが，統計学的有意差は認めず，シスプラチン腹腔内投与による消化管吻合治癒障害に対しては術直後の高気圧酸素治療の

過大な期待はできないように思われた．高気圧酸素は組織の酸素分圧を高め，浮腫を抑制することにより糖尿病性潰瘍，放射線壊死，crush injury などの虚血が中心の創傷治癒障害に対して改善が認められている．一方，シスプラチンの創傷治癒障害は，線維芽細胞の増生を抑え，コラーゲンの生成を直接的に抑制することによるため，阻血組織において局所の酸素分圧を高め浮腫を抑制し新生血管の増生に働く高気圧酸素治療は本質的に機序の異なるものであり，有意な効果をもたらさなかったと思われる．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました伊坪喜八郎教授に深甚なる謝意を表します．また，本研究を行うにあたり御協力戴いた小山洋子氏，内藤禎子氏，丹　治江氏ならびに教室員諸氏に感謝致します．

なお，本論文の一部は第32回日本癌治療学会総会ならびに第29回日本高気圧環境医学会総会にて発表した．本研究は平成3年度三共生命科学研究振興財団の研究助成を得て行われたものである．

文　献

1) Ferguson MK: The effect of antineoplastic agents on wound healing. Surg Gynecol Obstet **154**: 421—429, 1982
2) Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M et al: Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in the rat. J Surg Res **50**: 82—87, 1991
3) 橋本雄幸：Mitomycin C の全身投与による創傷治癒障害—とくに血液凝固第 XIII 因子製剤の併用効果の検討．慈恵医大誌　**106**：923—931, 1991
4) Engelmann U, Grimm K, Gronniger J et al: Influence of cis-platinum on healing of enterostomies in the rat. Eur Urol **9**: 45—49, 1983
5) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第12版．金原出版，東京，1993, p72—75
6) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．改訂第5版．金原出版，東京，1994, p10—11
7) 亀谷　忍：創傷治癒．木本誠二，和田達夫 監修．新外科学大系．第8巻．損傷・創傷治癒．中山書店，東京，1990, p21—52
8) 中村輝久：損傷．武藤輝一，相馬　智 編．標準外科学．第4版．医学書院，東京，1985, p107—129
9) 窪地　淳，阿部令彦：創傷治癒研究の歩みと展望—その臨床への意義について．外科診療　**34**：1121—1124, 1992
10) Wiznitzer T, Orda R, Bawnik JB et al: Mitomycine and the healing of intestinal anastomosis—an experimental study in the rat. Arch Surg **106**: 314—316, 1973
11) Diegelmann RF, Lindblad WJ, Cohen IK: A subcutaneous implant for wound healing studies in humans. J Surg Res **40**: 229—237, 1986
12) Goodson WH III, Hunt TK: Development of a new miniature method for the study of wound healing in human subjects. J Surg Res **33**: 394—401, 1982
13) Viljanto J: A sponge implantation method for testing connective tissue regeneration in surgical patients. Acta Chir Scand **135**: 297—300, 1969
14) 春日　孟，松原　修：新編臨床検査講座20病理学・病理組織細胞学．第1版．医歯薬出版，東京，1987, p289—370
15) 戸谷修二：創傷治癒に対する高圧酸素療法の効果に関する実験的研究．慈恵医大誌　**86**：217—254, 1968
16) 伊坪喜八郎，斎藤一夫，宮本満之ほか：ガス壊疽に対する高圧酸素療法の経験．日災医会誌**16**：259—268, 1968
17) Kindwall EP: Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery—a review article. Plast Reconstr Surg **88**: 898—908, 1991

Effects of Intraperitoneal Cisplatin Injection on the Intestinal Anastomosis in Rats

Kazuto Sasaya, Yasushi Kaneko and Masakazu Iwamoto
Department of Surgery, Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine

We studied experimentally the effects of cisplatin (cisdichlorodiamine platinum: CDDP) on intestinal anastomosis in the Wistar male rat. We performed intestinal anastomosis under the ether anesthesia and fixed a thin sponge at the anastomotic site; at the same time cisplatin (3 mg/kg body weight) was injected intraperitoneally or intravenously. One week after the operation the anastomotic site was resected. We measured the hydroxyproline content in the sponge, carried out microscopic examination, and measured the bursting pressure. The mean hydroxyproline levels of the intraperitoneal injection group, the intra-

venous injection group, and the control group were 0.29 mg/g, 1.61 mg/g, and 2.02 mg/g, respectively. We recognized a statistically significant difference in each group. Upon microscopic examination, the scores of granulation and collagen formation in the intraperitoneal injection group were decreased significantly. The bursting pressures in the intraperitoneal injection group were decreased significantly (the means of the intraperitoneal injection group, the intravenous injection group, and the control group were 145 mmHg, 205 mmHg, and 216 mmHg, respectively). Hyperbaric oxygen therapy was not significantly effective for impaired anastomotic healing by intraperitoneal cisplatin injection. One week after the anastomotic operation, when we injected cisplatin into the peritoneal cavity, impairment of the anastomotic healing was not seen.

Reprint requests: Kazuto Sasaya Department of Surgery, Daisan Hospital, Jikei University School of Medicine
4-11-1 Izumihoncho, Komae-shi, Tokyo, 201 JAPAN