

# Gelatin Resorcinol Formaldehyde ( GRF ) glue の

## 肝切離面局所応用のための基礎的検討

東北大学医学部第 1 外科

鈴木 正徳 内山 哲之 及川 昌也  
竹村 真一 松野 正紀

生体接着剤 Gelatin-Resorcinol-Formaldehyde ( GRF ) glue の肝切離面への応用について実験的検討を行った。GRF glue の抗張力試験ではフィブリン糊の約 7 倍の接着力を示した。SD 系雄性ラットを用いた肝部分切除術のモデル実験から切離局所に撒布した GRF glue の吸収過程を組織学的に検討すると、線維性組織に被覆された glue の内部に貪食細胞が出現して吸収過程は進行し、第 28 病日には厚い線維層に置換された。GRF glue 塊の腹腔内投与実験で示された体重あたりの glue 重量ごとの生存率は 2.5mg/g body wt で 100% の生存率を示すが、10mg を越えると第 5 病日以前に全例死亡した。以上の検討から GRF glue の肝切離面への有用性と吸収過程を明らかにすることができた。ホルマリン自体や再吸収過程で生じる物質による組織障害も懸念されるため、用法・用量を遵守した使用法が副作用防止には重要と考えられた。

### はじめに

GRF glue は Gelatin , Resorcinol , Formaldehyde の 3 者を調合した新しい生体接着剤であり , GRF はその頭文字を取ったものである。その接着効果は単独でも接着性を有するゼラチンに由来する。ゼラチン自体は動物の白色結合組織である皮や骨を構成するコラーゲンが加水分解され三重らせん立体構造が崩れた状態の生体由来の蛋白質であり、非常に水に溶けやすい性質を有している。このゼラチンにフェノール化合物であるレゾルシンをエステル結合させることにより、安定した黄色調を呈するゲル状物質、ゼラチン・レゾルシン結合物が得られる。本物質は適度の流動性を保つため、被着体との接触効率の点で望ましい特性を有する。このゼラチン・レゾルシン結合物にホルムアルデヒドを添加すると、ゼラチンの N 末端 NH<sub>2</sub>間やグルタミンやアスパラギンの持っているアミド基 NH<sub>2</sub>間で水分子を放出しながら架橋 NH-CH<sub>2</sub> O-CH<sub>2</sub> NH が形成され、強力な重合体を形成して硬化することから、強い接着強度を獲得する<sup>1)</sup>( Fig. 1 )。

1966年 , Braunwald ら<sup>2)</sup>が動物実験において肺 , 血管などに対する GRF glue の強力な接着力について報告

< 1999年 9 月 22 日受理 > 別刷請求先 : 鈴木 正徳  
〒980 8574 仙台市青葉区星陵町 1 1 東北大学医学部第 1 外科

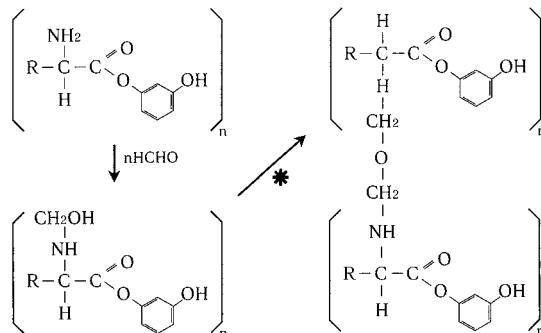
して以来、この生体接着剤は主に欧米において、解離性大動脈瘤など心臓血管外科領域で臨床応用されてき

Fig. 1 Cross-linking of gelatin-resorcinol

Gelatin that is obtained by extraction and purification of collagen contains a large quantity of hydrophilic amino acid residues and is therefore water-soluble and labile to hydrolysis.

When the C-terminal of gelatin undergoes ester-binding with resorcin, a phenol compound, the compound becomes a stable gelform substance. Formalin acts on it to cause a cross-linking polymerization reaction of the N-terminal. Hardening and adhesion are completed within about 10 minutes.

\* : polymerization



た<sup>3)-5)</sup>。本邦では1995年11月、心臓血管外科および肺外科分野において、さらに1996年1月には肝臓外科領域においても保険適応が得られ、血漿製剤を含まない新しい組織止血接着剤として市販され、腹部外科領域においても実質臓器切離における止血補強の面から効果が期待されている。

肝臓外科領域では、従来より肝切除時における切離面からの術後出血予防と癒着防止を目的としてフィブリン糊を塗布することが広く行われてきた。このフィブリン糊は高濃度のヒト・フィブリノゲンを基材とし、フィブリノゲンをフィブリンに転換する酵素であるトロンピンと、フィブリンを安定化させる因子である血液凝固第 XIII 因子、これらの反応に必要なカルシウムイオンおよび生成したフィブリン塊が、プラスミンやトリプシンなどの線溶系酵素によって分解されにくくする線維素溶解活性阻害物質・アプロチニンを配合して作製するものである<sup>6)</sup>。フィブリン糊の最大の利点は、生じる止血・接着効果自体が生理的止血・創傷治癒過程の延長上に位置することにある。それゆえ広く臨床の場で応用されてきたが、柔軟である反面、固定力や接着力の点で、他の生体接着剤よりも劣るといふ欠点を有していた。とくに肝切離面への応用を考えた場合、肝硬変などの背景疾患のある症例では、フィブリン糊自体の接着力の低さから oozing 様の出血や肝離断面からのリンパ漏出が持続する場合には、フィブリン糊により形成される膜状の被覆を接着面より持ち上げて、最終的に被覆が破裂し術後に多量の血性浸出液の出現もしくは腹腔内出血に発展する症例に遭遇することがある。また、細胆管からの胆汁の漏れに関しては、胆汁の構成成分である線溶系酵素によりフィブリン糊が容易に溶解することから、永続的な胆汁漏出予防効果は期待できない。

これらのフィブリン糊自体の効果の限界に加えて、AIDS 禍を契機として血液製剤の過度な使用が問題視されている現状において、フィブリン糊に代替する生体接着剤の出現が待望されているのも事実である。

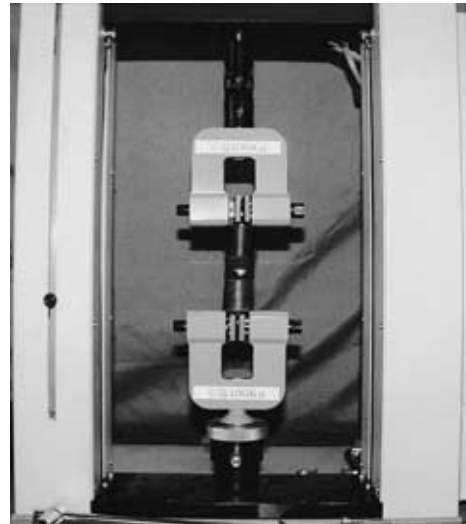
われわれは適度な弾力性を有する GRF glue の強固な接着性に着目した。この生体接着剤に関しては、とくに腹腔内臓器に応用した際の吸収過程や臓器障害についていまだ詳細に検討されているとは言い難い。今回、肝切離面への応用の可能性について動物実験から種々の検討を行ったので報告する。

### 1. 対象および方法

(1) GRF glue とフィブリン糊の接着力試験：肝切

Fig. 2 Adhesion test of GRF and fibrin glues : Two round and porous cushions measuring 28 mm in diameter were attached by using GRF glue or fibrin glue.

Using IM20DX by Intensco, a tensile strength-measuring apparatus, the tensile strength was measured under the condition of 50 mm/minute.



離面への接着力を比較するために抗張力試験を実施した。上面直径30mm 下面20mm で重量30gの市販の試験管密栓用ゴム栓の下面に直径28mm で厚さ10mmの円形の多孔性クッション剤を張り付けた実験器具を2つ準備し、両者の多孔性フォーム面同士の接着剤として GRF glue とフィブリン糊(ボルヒール・化血研)を用いた。接着剤はそれぞれ用法・用量どおりに作製し、フォーム間に3ccの接着剤を充填し、接合圧力はゴム栓自体の重量30gとして、重合時間を10分間作用させた上で引っ張り試験装置インテスコ社製 IM20DX を用いて50mm/minの条件下で引っ張り試験に供した (Fig. 2)。

(2) GRF glue 被覆肝切除ラットモデルにおける各種生化学検査値の変化と吸収過程の組織学的検討：体重250~300gのSprague-Dawley系雄性ラットを用いて、エーテル麻酔下に肝切除の実験モデルを作製した。Higgins-Anderson法<sup>7)</sup>による肝切離は、肝切離面を極力生じさせずに出血を少なくして肝切除を施行しようとするものであるが、GRF glueの肝切離面局所への応用を実験的に検証する際には役に立たない。そこで、今回、臨床における肝切離に類似したラット肝切除モ

デルを以下のように作製した。まず、上腹部正中切開にて開腹し、上左葉の一部に1.0絹糸の集簇結紮をおいた。さらに、集簇結紮の遠位端で肝部分切除術を施行した。この際、生じる肝切離面の長径は約10mm内外となるように注意した。ついで切離面にGRF glueを塗布した。実験には泉工医科工業株式会社が販売しているGRF glueキット(E. H.S社製、フランス)を用いた。キットにはゼラチンおよびレゾルシノールが混合されたチューブと、ホルムアルデヒド・グルタルアルデヒド含有のバイアルが含まれる。肝切離面を十分にガーゼで乾燥させた後、琥珀色を呈したゲル状のゼラチン・レゾルシン混合剤を厚さ約1mmを目安として塗布した。接着力を増すためにチューブ入りのゼラチンは使用に先立ち湯煎して37~45℃に加熱した。肝切離面の背側や周囲に脱脂綿を配した上で、キットに添付されている注射器を使用し、18.5%のホルムアルデヒド液と25%のグルタルアルデヒド液を9:1の配合比で含んでいる添加液を数滴滴下すると、約1分間で被覆部は乳白色となり硬化した。肝切離面以外の他臓器や組織に添加液が付着しないように十分注意した。止血とGRF glueの創面への固定を確認した後、2層に閉腹し手術を終了した。

GRF glue塗布・肝切除モデルラットは術後1日、7日、14日、21日、28日、56日で経時的に3匹ずつ犠死させた上で採肝し、10%ホルマリンにて固定した。同時に大動脈を直接穿刺して無菌的に採血を行った。

採取された肝組織より切出しを行い組織標本を作製し、被覆したGRF glueの経時的な吸収過程を組織学的に検討した。染色はH.E染色とElastica-Goldner染色を中心に行った。また、採取した血液はただちに血漿を分離し凍結保存した。血漿より肝傷害と胆道系の異常を反映する各種生化学検査値としてGOT, GPT, LDH, ALPをドライケミストリー法にて測定した。さらにglueの被覆に伴い、異物であるglue自体の感染や被覆下に形成されるBilomaの感染からエンドトキシン血症へ移行する場合も想定されるので、血中エンドトキシン濃度の推移についても検討した。エンドトキシンはLimulus calorimetric test法(Toxicolor test, Seigaku Co. Ltd. Japan.)にて経時的に測定した。

GRF glueを用いない肝切除の対照群として前述した方法で肝切離を施行した上で、glueを塗布せずに閉腹する群を作製した。術後第1病日および1週間の術後経過における肝機能についてGOT, GPT, LDH,

ALPをドライケミストリー法にて測定した(各時点n=3)。

(3) GRF glue塊腹腔内投与実験: GRF glue自体の分解産物に伴う生体反応を観察するために、事前に用法・用量どおりに作製したGRF glue塊を、体重250~300gのSD系雄性ラットの腹腔内にエーテル麻酔下に20, 10, 5, 2.5mg/g body wt.の分量に調整して腹腔内に挿入し閉腹する腹腔内投与群を作製した。GRF glue塊の分量ごとに4群間で生存率を比較検討した(各群n=5, 合計20匹)。

(4) ホルマリン液の組織傷害性の検討: GRF glueを肝切離面に塗布する場合、高濃度のホルマリン液が周囲の組織に誤って付着し組織傷害を引き起こすことが問題になる。体重250~300gのSD系雄性ラットをエーテル麻酔下に開腹し、正中葉の肝臓の表面に前述のキットに付属する18.5%のホルムアルデヒド液と25%のグルタルアルデヒド液を9:1の配合比で含む添加液を0.5cc塗布して閉腹し、術後7日および14日に犠死させて採肝し(各群n=4, 合計8匹)、ホルマリン液を塗布した部分を中心に切り出しを行い、HE染色とElastica-Goldner染色を施し被膜下の肝実質の組織学的変化を観察し、とくに肝被膜の厚さに関しては検鏡した上で測定用アイピースを用いて測定し、ホルマリンの付着しなかった部分の肝被膜の厚さを8箇所測定し、対照として比較検討した。

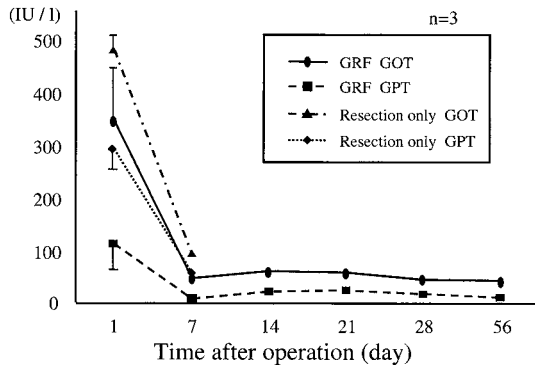
(5) 統計的検討: 各測定値の検定にはStudent's t-test(StatView 4.5)を用いた。結果は平均±標準偏差で表示し、有意水準はP<0.05とした。

## II. 結 果

(1) GRF glueとフィブリン糊の接着力の比較: 引っ張り試験装置インテンスコ社製IM20DXを用いた生体接着剤塗布面の接着力の比較実験からは、GRF glueの接着力は $4.77 \pm 0.20$ kg、フィブリン糊では $0.67 \pm 0.12$ kgでGRF glueの方が接着力は有意に高かった(P<0.005)。

(2) GRF glue被覆肝切除ラットモデルにおける各種生化学検査値の変化と吸収過程の組織学的検討: 各種生化学検査成績のうちGOTは第1病日に $347 \pm 26$  IU/Lを示し、GPTも $106 \pm 30$  IU/Lでピーク値をとるが、以後漸減し術後7日目には正常値に復した(Fig. 3)。さらに56日までの検討ではtransaminase値が再上昇した個体は認められなかった。さらにLDHおよびALPも術後第1病日にそれぞれ $698.3 \pm 654.5$  IU/L,  $138.7 \pm 15.9$  IU/Lとピークに達し以後低下した。血

Fig. 3 Sequential changes in the serum transaminase levels when GRF glue was applied to a hepatic cut surface : The GOT level reached 347 +/- 26 IU/L on day 1 and GPT peaked at 106 +/- 30 IU/L. Both gradually declined and returned to normal levels on day 7 after surgery. These changes in the transaminase were observed similarly in the hepatic resection only group.

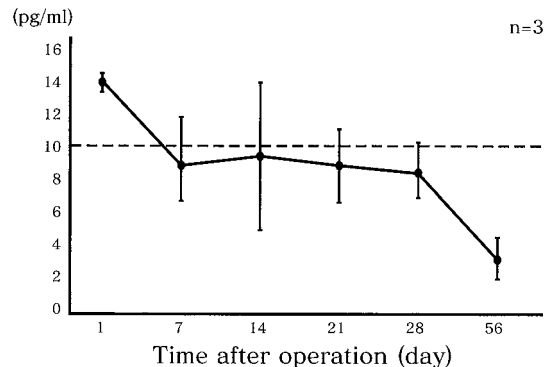


中のエンドトキシン濃度は第1病日に $14.2 \pm 1.2 \text{ pg/ml}$ とピーク値をとり以後漸減し、7日目には $10 \text{ pg/ml}$ 以下となった。さらに56病日には $2.9 \pm 2.6 \text{ pg/ml}$ に低下した (Fig. 4)。glue塗布に伴う直接的な肝傷害の発生の可能性を検討するために作製した肝切離単独対照群におけるGOTの変化は第1病日の時点で $479.5 \pm 18.31 \text{ IU/L}$ 、術後1週間で $94.5 \pm 17.71 \text{ IU/L}$ となり以後漸減した。同様にGPTは第1病日で $291.5 \pm 136.51 \text{ IU/L}$ 、術後1週間で $59.0 \pm 11.31 \text{ IU/L}$ であり、肝切離単独対照群における肝傷害はglueを使用した群に比較して若干高度である傾向が認められたが、両者間に有意差は認められなかった (GOT :  $p=0.0977$ , GPT :  $p=0.1383$ ) (Fig. 4)。

組織学的なGRF glueの吸収過程は各個体で一様の変化を示した。その過程を要約すると、術後第1日に肝切離面も密着するエオジン好性で均一な構造物として認識されるGRF glueは、第7病日には周囲に炎症性細胞浸潤が認められるようになり、glue自体の染色性は低下し、内部にglueの融解にともなう亀裂が生じた。さらに、第14病日になるとglue自体を取り囲むように線維化巣が目立つようになり、被覆された線維組織の中で融解現象はさらにすすみ、貪食空胞を有する炎症性細胞の出現が認められた。第28病日にはglue成分は完全に吸収され広範な線維化巣のみを残す形で消失した (Fig. 5)。

(3) GRF glue塊腹腔内投与実験：体重あたりの

Fig. 4 Sequential changes in the blood endotoxin concentration when GRF glue was applied to the hepatic cut surface : The blood endotoxin level peaked at  $14.2 \pm 1.2 \text{ pg/ml}$  on day 1, declined gradually thereafter, and was reduced to below  $10 \text{ pg/ml}$  on day 7. On day 56, it was further reduced to  $2.9 \pm 2.6 \text{ pg/ml}$ .



GRF glue重量ごとの生存率は $2.5 \text{ mg/g body wt}$ では100%の生存率を示したが、 $10 \text{ mg}$ を越えると全例第5病日以前に死亡した (Fig. 6)。

(4) ホルマリン液の組織傷害性の検討：実験的に肝被膜にホルマリン液を塗布すると、直後より肝は腫大し肝表面は鈍化した。組織学的には塗布後7日目に被膜の反応性の浮腫と線維化が顕著となり、14日目には肝被膜の膨化自体は沈静化した。被膜下の実質細胞の変性と浮腫・鬱血が認められた (Fig. 7)。被膜の厚さを測定すると対照群では $42 \pm 26 \mu$ 、術後7日目には浮腫を伴い $118 \pm 36 \mu$ と膨化し ( $p < 0.05$ )、14日目には $57 \pm 31 \mu$ と菲薄化するが、緻密な線維化が顕著となった。

### III. 考 察

実質臓器である肝の切離時には出血をいかに制御するかが臨床上的大きな問題となる。CUSAなどの切離用手術器械や肝流入血路遮断などの阻血法の開発<sup>8)</sup>にも関わらず、出血傾向を有する症例では肝切離面からの出血制御に難渋する機会も多く、出血量の多寡は術後の合併症発生にも深く関与する。肝切離面局所を生体接着剤で密封・被覆して出血制御をはかるとうとする試みは、すでに肝臓外科領域でも広く応用されてきた。この目的のために生理的な成分から作製されるフィブリン糊が多用されてきたが、ヒト血漿製剤の使用を制限する最近の風潮から、代替する製剤の臨床面における台頭が期待されている。

現在、使用可能とされている合成接着剤の中でヒス

Fig. 5 Application of GRF glue and sequential changes in the hepatic cut surface :  
A : day 1 ; B : day 7 ; C : day 14 ; D : day 21.

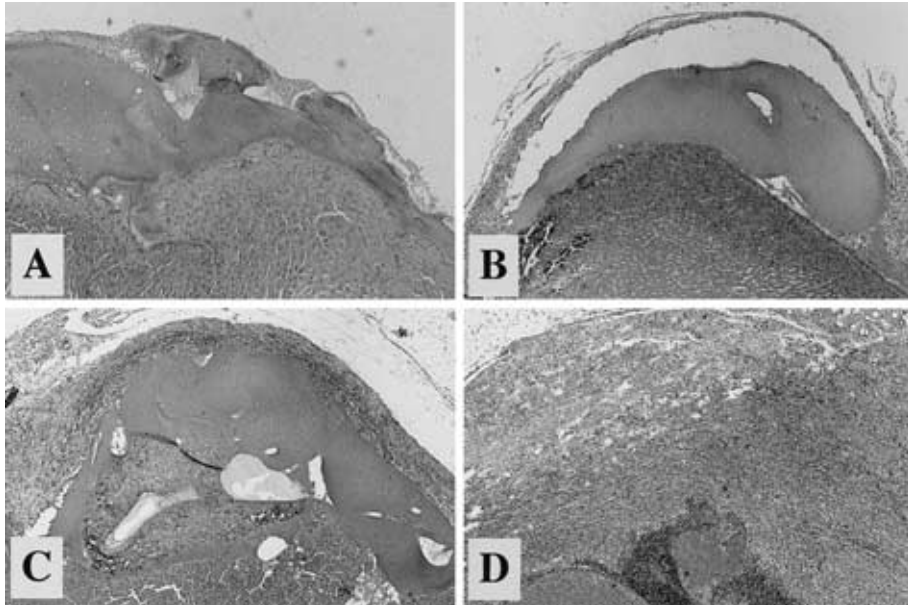
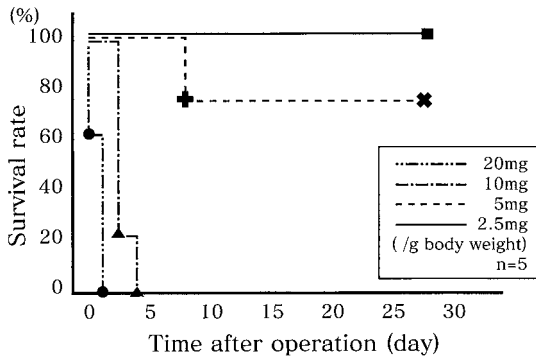


Fig. 6 Cumulative survival rate grouped by quantity of GRF glue when it was administered in a lump form into the peritoneal cavity.

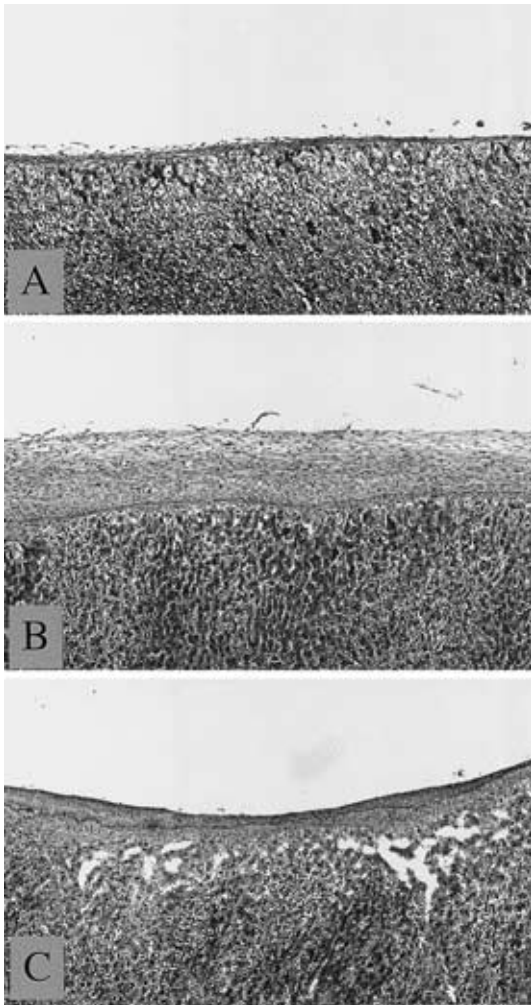


トアクリル系樹脂（ピオボンドやアロンアルファ）は凝固時の硬度が高すぎて生体になじまず、また分解された際に有害物質を放出するため<sup>9)</sup>、肝臓外科領域においては普及する可能性は少ない。のぞましい生体接着剤の満たすべき条件としては、被覆と肝切離面との間を剥離する貯溜液に負けない強い接着力を有し、かつ接着剤の硬化時に肝切離面以外の組織に障害を与えず、吸収時にも有害物質を発生しない点が満たされなくてはならない。生体接着剤の接着力測定に関する従

来の方法は、2枚の紙状の試験材料を1cm<sup>2</sup>の糊代で接着した上で引っ張り抗張力を算出するものであり、肝切離表面を被覆した生体接着剤の剥離しにくさの指標にはなりにくかった。今回の検討では広い接着面と直交する方向の抗張力を算出したが、GRF glueはフィブリン糊に比較して抗張力として約7倍の強い接着力を有していた。このことは臨床的にはGRF glueの使用はフィブリン糊よりも切離面局所の胆汁漏予防や止血補強効果の点で有利であることを示唆している。さらに肝傷害発生も肝切除直後に認められるのみで、GRF glueを塗布しない場合との比較では有意差はないものの肝機能傷害の軽減効果が観察された。少なくともGRF glue使用による直接的な肝機能障害の悪化は認められないという結果であり、肝切離面における止血補強効果に裏打ちされた結果と考えられた。また異物であるGRF glue塊自体の感染および細菌性腹膜炎発生に起因するEndotoxin血症への発展も確認されなかった。さらにglueの吸収・多解過程においては、一部は分解され蟻酸と少量のホルマリンの再発生が生じ<sup>10)</sup>、glue自体の染色性は低下し、第14病日には線維化巣が取り囲みmacrophage系の貪食細胞が出現して、glue自体は異物として処理され第28病日には広範な線維化巣となる。今回のGRF glue塊腹腔内投与実

Fig. 7 Histological evaluation of tissue damage caused by a formalin solution.

A : control ; B : day 7 after application ; C : day 14 after application



験からは、20mg/g body weight の投与量では1時間以内の直接死亡が認められ、安全限界投与量は2.5~5 mg/g body weight の間にあることが判明した。ラットの肝切モデルでの glue の使用量は約0.1g/body(250~300g)を使用している。この成績を60kg 成人に換算すると、1.2kg の腹腔内投与では1時間以内に死亡し、致死量は150~300g の間にあり、通常の使用量は20~24g に相当することになる。前述の GRF glue キットには GR 混合液15cc とホルムアルデヒド液とグルタルアルデヒド液の混合添加液を5cc 含んでいるが、全量使用したとしても致死量には届かないため、腹腔内

への応用に関しては及第点を与えられることが確認できた。

腹腔内実質臓器切離時における GRF glue の使用を躊躇させている一つの要因としては、土井ら<sup>1)</sup>が指摘するように組織障害性を持つホルマリンを重合剤として用いることへの精神的抵抗があげられる。前述のように、さまざまな利点がある一方で、この製剤には高濃度のホルマリン使用による周囲臓器への障害発生の懸念が常時つきまとう。ゼラチン・レゾルシン結合物に対して、その重合に必要なホルマリンの容量比は10:1ほどである<sup>1)</sup>。ホルマリン自体は重合すれば無毒化される<sup>1)</sup>が、ホルマリンがその比を越えて過剰に投与されれば、漏出した薬剤が周辺臓器を直接的に傷害することになる。今回の実験においても肝表面に直接ホルマリンが接触した場合には肝被膜のみならず被膜直下の肝実質にも組織学的な変化をもたらした。このことは事故的なホルマリンの付着をいかにして回避するかが肝臓外科領域に限らず GRF glue の腹腔内実質臓器への応用を普及させる際の大きな鍵となることを示している。

現時点における副作用予防対策は、使用にあたって周辺臓器の保護を厳重に行うことにつくる。不必要なホルマリンの使用を避け、単純なことではあるが塗布部以外は、ガーゼなどで極力保護することが重要である。このためには、過剰ホルマリンによる組織障害をできるかぎり減少できる使いやすいキットの開発も急務となろう。また、コラーゲンシートに GR 溶液を染み込ませたうえで、ホルマリン添加液を滴下し、GR 溶液および添加液が垂れ落ちることを防止することも実験的には行われている<sup>12)</sup>。これらの点が解決されれば GRF glue の安全性が再認識され適応範囲も拡大し、血漿成分を含まない生体接着剤として広く普及するものと思われる。

稿を終えるにあたり、ご協力を戴いた東北大学第1外科肝臓疾患研究班の諸氏と、研究助手である渋谷恵美子さんに深く感謝するものである。

なお、本論文の内容の一部は第53回日本消化器外科学会総会(1999年2月京都)で発表した。

#### 文 献

- 1) 會沢勝夫 : Gelatine-Resorcin Formaldehyde (GRF) グルーの重合反応に関する基礎研究。GRF グルー資料集(泉工医科工業株式会社社内資料)。1996, p15 18
- 2) Braunwald NS, Gay W, Tatoes CJ : Evaluation

- of crosslinked gelatin as a tissue adhesive and hemostatic agent : An experimental study. *Surgery* 59 : 1024 1030, 1966
- 3 ) Guilmet D, Bachet J, Goudot B et al : Use of biological glue in aortic dissection, Preliminary clinical results with a new surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77 : 516 521, 1979
- 4 ) Koehnlein HE, Lemperle G : Experimental studies a new gelatin resorcin-folmaldehyde glue. *Surgery* 66 : 377 382, 1969
- 5 ) Bachet J, Goudot B, Teodori G et al : Surgery of type A acute aortic dissection with Gelatin-Resorcin-Formol Biological glue : A twelve year experience. *J Cardiovasc Surg* 31 : 263 273, 1990
- 6 ) Uetsuji S, Komada Y, Kwon AH et al : Prevention of Pleural effusion after hepatectomy using fibrin sealant. *Int Surg* 79 : 135 137, 1994
- 7 ) Higgins GM, Anderson RM : Experimental pathology of liver. I. Restoration of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 12 : 186 202, 1931
- 8 ) Pringle JH : Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 48 : 541 549, 1908
- 9 ) Tseng YC, Tanabe Y, Hyon SH et al : In vitro toxicity test of 2 cyanoacrylate polymers by cell culture method. *J Biomed Mater Res* 24 : 1355 1367, 1990
- 10 ) Cooper CW, Falb RD : Surgical adhesives. *Ann N Y Acad Sci* 148 : 214 224, 1968
- 11 ) 土井 修, 児玉 憲, 東山聖彦ほか : 肺手術に伴う Air leak に対する新しい組織接着剤 Gertin-Resorcinol Formaldehyde-Glutaraldehyde glue (GRFG glue) の有用性. *日呼外会誌* 9 : 592 596, 1995
- 12 ) 大岩 博 : GRF グルーによる小口径動脈吻合の試み 雑種成犬頸動脈を用いた実験を行って . GRF グルー資料集 ( 泉工医科工業株式会社社内資料 ). 1996, p7 8

### Clinical Application of GRF Glue Adhesive in Liver Surgery

Masanori Suzuki, Tetsuyuki Uchiyama, Masaya Oikawa,  
Shinichi Takemura and Seiki Matsuno

First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

A biological adhesive, GRF glue, prepared by combining gelatin, resorcinol, and formaldehyde, was applied to the cut surface of a rat liver to determine the glue's effects histologically. The adhesive force of GRF glue was also compared to a fibrin glue in a tensile strength test. Male Sprague-Dawley rats, weighing 200 to 250 g, were subjected to partial hepatectomy, and the GRF glue was applied to the cut surface of the liver. In this animal model, the process of GRF glue absorption was followed histologically. The surface of the eosinophilic glue was first covered by fibrous tissue that extended from the adjacent normal tissue. Then, macrophages appeared within the glue and the absorptive process continued. On day 28 following the glue application, tissue repair was generally completed with a thick fibrous layer replacing the cut region. On the intact liver surface, on the other hand, fibrosis or fatty degeneration was noted, and indicated direct hepatic toxicity of the formaldehyde. In an experiment using lumps of GRF glue placed in the peritoneal cavity, 100% survival was recorded at a dosage of 2.5 mg/g per body weight. When the dosage exceeded 10 mg, however, all animals succumbed within 5 days of exposure. The above experiments contribute to clarifying the efficacy and absorptive process of GRF glue when applied to the hepatectomized liver surface. The tissue toxicity of formaldehyde or substances that are generated during the reabsorption process was confirmed when the glue was applied inappropriately or at excessive dosages. It is essential to closely observe the method of application and the dosage of this agent to prevent its potential adverse effects.

Key words : GRF glue, tissue adhesives, liver surgery

[ *Jpn J Gastroenterol Surg* 33 : 18 24, 2000 ]

Reprint requests : Masanori Suzuki First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine  
1 1 Seiryumachi, Aoba-ku, Sendai, 980 8574 JAPAN