K. SUGIMURA, M.D.: CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE
OTORHINOLARYNGOLOGICAL USES OF NO_2 OXIDIZED CELLULOSE

過酸化窒素酸化纖維素の耳鼻咽喉科的應用に關する 臨床的並びに實驗的研究

東京大学医学部附属病院分院耳鼻咽喉科 (主任 大石公一郎助教授)

杉 村 全 美
スギムラ ケンミツ

目 次

前 言	B) 耳内使用に就て
第1編 臨床的研究	C) 扁桃剝出後の使用に就て
第1章 臨床成績	D) 皮下に埋没使用に就て
Ⅰ) 試 料	第3章 結 言
Ⅱ) 酸化ガーゼ適用例	主要参考文献
第2章 総括と考按	第2編 實驗的研究 (動物實驗)
A) 鼻内使用に就て	第3編 吸收、止血に關する實驗的研究

第1編 臨床的研究

前 言

「過酸化窒素酸化纖維素(ガーゼ、綿)を出血創に適用すると直ちに凝固し、創面に密着してよく止血する。しかもその凝固物質は閉塞創では組織を障礙せず、開放創では自然に排出するか、再出血や疼痛を与える事なく除去出来る」と言う Frantz の (1943) の報告があつて以来、臨床各科における同様な報告研究が相次いで表れた。耳鼻咽喉科領域でも Houser⁷⁾ (1946), Woodward and Holt⁸⁾ (1948) 等の鼻出血、鼻腔手術への適用例の報告がみられる。Frantz が吸収性止血物質として使用した酸化纖維素は W. O. Kenyon^{9) 10)} 等 (1942) が過酸化窒素 (NO_2) ガスを酸化剤として、静置方式又は循環方式により、纖維素を酸化して作つたものである。それは纖維素化学的に均一な纖維構造をもち、ウロン酸型カルボキシル基含有率、アルカリ溶解性、還元性、塩基性染料吸着能等何れも高い値を示し、その止血・被吸収作用を規定する。その酸化度は COOH 基含有の 16~20% 程度が取扱上適當である (N. N. R. 1948) の¹¹⁾。

私は興和化学研究所で Kenyon 等の酸化方式に

準じて試作された過酸化窒素酸化纖維素(主として綿ガーゼの酸化に基ずくので以下酸化ガーゼと呼ぶ)を用い、(1)耳鼻科的应用を追試すると共に、応用範囲を副鼻腔・中耳腔に広めた。(2)更に動物実験によつて、骨洞内出血に使用した場合の酸化ガーゼ並に創面の変化に就て観察した。(3)次いで酸化ガーゼの止血・吸収機能と、その纖維素化学的特性との間に究明するべき疑点を見出し、これを實驗的に追究し、且つ溶解や凝血に伴う諸現象の解明を試みた。

以上の3点に關する研究成績を3編に分けて報告する。

第1編 臨床的研究

第1章 臨床成績

Ⅰ) 試 料

1) 製作: この實驗に用いた酸化ガーゼは、アメリカ N. N. R. 記載の酸化纖維素規格に準じ、綿ガーゼを過酸化窒素で酸化し、四塩化炭素で処理して作つたものである。その COOH 基含量は夫々 14%, 16.2%, 17% (ピリジン法定量による) で、纖

棉の強弱度に多少の差を認めるが、取扱いに注意すれば綿ガーゼと同様に操作出来る。酸化を中止して過酸化窒素ガスを充分除去しても、過酸化窒素に由来する窒素が生成酸化ガーゼの0.5%位残る。又空気中の酸素により酸化が徐々に進行して、黄色を帯び纖維の脆弱化をまねきやすいが、貯蔵容器を密閉し約6ヶ月間の使用に耐えた。以下「COOH 含量 $n\%$ の酸化ガーゼ」と書くべきを Cn の如く略記する。たとえば C 16.5 は「COOH 基含有 16.5% の酸化ガーゼ」の意で、酸化ガーゼを構成する一分子中無水グルクロン酸分子が約 62.6%, グルコース分子が約 37.4% 含まれている。

2) 滅菌方法: 酸化ガーゼをフォルムアルデヒド飽和ガス中に3昼夜放置した後、乾燥空気を送り纖維間のフォルムアルデヒド残量が試料の0.5%以内になる迄過熱ガスを発散せしめる。この程度の酸化ガーゼは鼻腔以外では刺激症状を起さないが、鼻内に挿入すると敏感な患者は刺激臭のため苦痛を訴える事が多い。私は之に対してアンモニア飽和ガスを5~15分間作用させて無刺激試料を得た。之は纖維に附着しているフォルムアルデヒドとアンモニアとの縮合反応によつて無刺激のヘキサメチレントラミンが生成したものと考える。これでも0.0028%以下のフォルムアルデヒドが残るが、アンモニアを15分以上作用させると、酸化ガーゼは湿気を帯びて黄褐色に脆弱化して使えなくなる。

Ⅱ) 酸化ガーゼ適用例

以下記載する酸化ガーゼ適用症例の中、副鼻腔炎根治手術・上顎全摘出手術・中耳根治手術・喉頭摘出並に縦開術を行つた者以外は通院患者で各年令に亘り、男が多く、血液病その他の合併症を欠く。何れも手術前後に止血剤を用いながつたが、ペニシリンその他の抗生物質は必要に応じて授与した。臨床上の諸処置は一般患者と同様にした。

A) 鼻適用例

1. 鼻血 (12例)

鼻腔より血液が間隔をおいて滴下する程度の鼻血には、 $1.5 \times 3.0/\text{cm}^2$ 大の C₁₇ 1枚を出血部に貼布し、出血量の増すに従い数枚重ねて充填した。深くて出血部の判然しない場合や動脈性出血では、挿入の途

中酸化ガーゼが血液を吸つて綿子に粘着するのでうまくゆかない。この場合吸引器により血液を吸引しながら挿入するか、過酸化水素とエビネフリン液を使つて止血部を確めて $1.5 \times 5.0/\text{cm}^2$ を充填した。これが浮動し再出血の恐れあるものには更に綿ガーゼの重疊圧迫を試みた。

適用部の酸化ガーゼは血液を吸い暗褐色に膨潤して出血面に粘着し止血する。これは1日で暗褐色半固形状、2日でゲラチン状乃至泥状に変る。挿入酸化ガーゼに血液が浸透しない部分を残す程度に大量を用いると、ゲラチン状・泥状化が遅れる。貼布例では放置しても鼻鼻により3~4日以内に、充填例では綿子・綿子又は綿綿によつて器械的に3日以内に除去される。重疊した綿ガーゼは翌日抜去しても出血なく疼痛を訴えない。創面にはゲラチン状苔がみられ、次いで顆粒状細片が分泌物と共に排出して鼻腔は清浄となる。血液が浸み込まないで残つた部分は分泌物で灰白色に膨化し、暫らく纖維状を保つが、結局分解しつゝ細片となつて排出する。

2. 甲介切除 (48例)

酸化ガーゼ $1.5 \times 3.0/\text{cm}^2$ 貼布例: 出血量の術創に C₁₄ (3例), C_{16a} (4例), C₁₇ (15例) を貼布の上閉塞せしめた。以後鼻分泌物は酸化度に逆比例して増加し、凝固物のゲラチン状乃至泥状化は酸化度に比例して早く起り、挿入後4~5日迄に綿鼻又は鼻洗滌によつて容易に排出され、分泌物は減少する。甲介切除面には周辺部に薄い白苔・中央部に暗褐色苔を認めたが、C₁₄, C₁₆, C₁₇ を用いた創面はそれぞれ約10日、約8日、約8~6日後に新生肉芽で被われ、逐次周辺部から上皮化した。

出血中等度 (3例), 多量 (4例) の術創に C₁₇ を貼布すると、僅かに血液の鼻外滴下をみるのみで止血した。爾後鼻分泌物は出血量例に比して少く、痙攣片は3日迄に容易に排出されて、術創は上記と同様に経過す。

C₁₇, $1.5 \times 5/\text{cm}^2$ 充填例: 出血量 (6例), 出血多量 (11例) の下・中甲介術創に充填し止血した。1日後の鼻分泌物は貼布例より多く、特に出血量例に著しい。出血量の多い程酸化ガーゼのゲラチン状乃至泥状化が著明で、除去排出も容易である。創面の恢復は貼布例に同じ。

出血多量例中凝塊除去を再出血の恐れのため、4~5日おくらせた2例では、創面は厚く被われた白苔と暗褐色苔できたなく、新生肉芽発生迄に10日かゝつた。更に凝塊除去を6日過ぎに行うと(6例)、分泌物は10日にわたつて著しく増加し、創面は厚い纖維素性白苔で被われ、新生肉芽の発生は更に1週間おくれる。

3. 下甲介鼻中隔膜様癒着症 (2例)

再癒着を繰返した癒着部を切除断新した間隙に、止血と再癒着防止の目的で C_{10-11} $1 \times 1/cm^2$ を挿入した。酸化ガーゼは暗褐色ゲラチン状凝塊になり、1例では翌日摘鼻により、他は2日後摘鼻で除去された。前者の凝塊は類粘液性分泌物で被われ、後者の凝塊は斑点状に稍々白色を帯びていた。凝塊のとれた創面には何れも暗褐色の斑点のある薄い白苔がみられるが、逐次新生肉芽になり、術後7日で再癒着なく上皮化した。

4. (a) 粘膜下々甲介切除 (15例)

(b) 鼻中隔成型術 (11例)

i) C_{17} $1.5 \times 10/cm^2$ を術側鼻腔に充填 (a 10例, b 6例): 切開創に接する部分のみ血液を含んで暗褐色に膨脹した。2日目には血液を含んだ部分は暗褐色半圓形状乃至ゲラチン状になり、他の部分は類粘液性分泌物に混じつて灰白色に膨脹して脆弱になる。之を除去した創面は暗褐色泥状苔で被われているが、4日目には薄い白苔になり、1週後には上皮化した。

ii) C_{17} $1.5 \times 1.0/cm^2$ を鼻腔創面に貼布してから綿ガーゼを充填 (a 5例, b 5例): 術後1~2日で疼痛も再出血もなくガーゼを除去し、前記の例と同様に経過した。然しiiはiに比して鼻分泌物・甲介粘膜炎発赤腫脹共に著しい。

粘膜下々甲介切除の出血中等度の1例は酸化ガーゼを軽く充填し、止血後数時間経過してから、粘膜炎に密着していた管の凝固ガーゼを押しつけて再出血した。之は再度綿ガーゼを挿入しても効果少く、結局綿ガーゼの圧迫タンポンを必要とした。此の場合酸化ガーゼは出血部ではなく、粘膜炎切開部を閉塞したにすぎない。

5. 鼻茸の摘出 (18例)

C_{10-17} $1.5 \times 1.5/cm^2$ を摘出部に挿入止血す。

10-75

小片貼用にも拘らず凝塊の介在時には分泌物が著増した。13例では2日目に粘液に被われた暗褐色ゲラチン状細片を清拭し、4日目から鼻洗液を行つて分泌も減つた。3例では摘鼻の際凝塊片を排出したのみで経過した。然し2例では凝塊片の除去が遅延して、4日より11日迄創面並に下甲介附着部に剥離し難い厚い灰白色苔が発生し、肉芽発生をみる迄には尙1週間を要した。

6. 篩骨洞癒着開放術 (43例)

出血程度により C_{10-17} を次の群に分けて用いた。

出血少量のA群 (12例, $1.5 \times 3 \sim 5/cm^2$ 貼布) と出血中等度のB群 (19例, $1.5 \times 10/cm^2$ 充填), C群 (3例, $1.5 \times 10/cm^2$ 2枚充填) では酸化ガーゼに血液が充分浸み亘つて止血した。又出血多量のD群 (5例, $1.5 \times 10/cm^2$, 2~3枚充填), E群 (4例, $1.5 \times 10/cm^2$ 貼布, 綿ガーゼ圧迫) では暗褐色に膨脹し、血液の鼻外滴下1, 2滴で止血した。各群とも濃血酸化ガーゼは創面に密着し漸次その周囲が泥状、中心部がゲラチン状乃至半圓形状になるので、1~3日後には、A・Bではこれを単に清拭し、C・Dでは創面密着部附近から鉗子で除去し、E群では先ず綿ガーゼを疼痛と再出血なく除去する。次いで一両日間創面の暗褐色泥状苔の清拭を行うと、創面には暗褐色斑点のある白苔が現れ、8日目頃新生肉芽になり、14日目頃上皮化する。

凝塊片を除去しないで放置したA群中1例は、摘鼻の際凝塊細片を排出し、分泌物は次第に減少し、20日後に創の上皮化が見られた。

鼻分泌物は一般にAよりBに、又DよりEに多かつた。

開放篩骨洞に酸化ガーゼを充填止血し、再出血した例では再止血に却つて手数がかゝつた。これは酸化ガーゼ凝塊が浮動した僅出血創に介在している為、更めて挿入する酸化ガーゼ或は綿ガーゼの出血面密着を困難にすると共に、血液と凝塊を作つた酸化ガーゼそのものゝ血液凝固障害によるように思われる。

7. 前頭洞炎鼻内手術 (16例)

C_{10-17} $1.5 \times 5.0/cm^2$ の数枚を篩骨洞前部並びに鼻前頭管の開口部に挿入した。止血後の篩骨洞は

略々前項のような経過をとるが、5~7日後より1万倍リパノール液前頭洞洗滌による暗褐色ゲラチン状細片の排出が2~3日間続き、次いで分泌物が減少する。

8. 副鼻腔炎根治手術 (32例)

i) 手術中の骨壁出血 (19例): アドレナリン・ペロゾン混合液を浸した綿ガーゼのタンポンや止血盤によつて、容易に止血しない骨壁出血部に、 C_{10-2} ~ C_{17} , $1.5 \times 2/cm^2$ を貼布すると簡単に止血できて手術を円滑にした。術後出血の予想される骨壁には改めて $1.5 \times 3/cm^2$ の C を貼布し後出血はなく、頬部腫脹も少い。術後鼻分泌物は無タンポン例より稍や多く綿ガーゼタンポン例より少い。酸化ガーゼは除去しなくとも、顆粒状ゲラチン状小片になつて、分泌物に混つて排出されるので、無タンポン例と同様に経過する。

ii) 中・下鼻道の対孔創又は篩骨洞骨壁の出血 (14例): C_{10-2} ~ C_{17} , $1.5 \times 3/cm^2$ を貼布又は数枚充填して止血し、後出血・頬部腫脹等なく、膿塊細片は分泌物に混り1週後迄排出する。

iii) 側副根治手術同時施行時の出血 (9例): 初めの側に出血があると、他側の手術を困難にするが、止血に酸化ガーゼを用いて同時手術を容易にした。

9. 全副鼻腔根治手術 (8例)

上顎洞・篩骨洞の出血には前項の如く酸化ガーゼを使用し、鼻根部皮膚切開創を一次的に縫合した。次いで前頭洞分泌物の排出を容易にするため開大鼻前頭管にゴム管を挿入してから酸化ガーゼ $1.5 \times 5/cm^2$ 3~6枚をゴム管の周囲に充填して止血し、管の支えとした。術後管を通じ抗生物質を注入し前頭洞内膿液の吸引を行つた。充填した酸化ガーゼは2日目には漿液性分泌物に混ざる帯灰白色の部分と血液を吸つて暗褐色半固形状乃至ゲラチン状を呈する部分に変化し、4~7日の間に逐次分泌物に溶解しつつ排出し、ゴム管は簡単に抜け落ちる。鼻前頭管は開大した儘上皮を被る。

10. 上顎全摘出 (2例)

摘出後の術創の全面を被う程度に C_{17} を貼布した後、綿ガーゼを充填する。以後分泌物の増加は認

めない。5日後ガーゼ交換を行つても出血疼痛なく、創面は暗褐色ゲラチン状の厚い苔で被れている。

次回からのガーゼ交換に際し、ゲラチン状膿塊片が少し痂ガーゼに附着してくるが、2週間後創面は一樣に新生肉芽で被わる。

B. 耳適用例

1. 中耳根治手術 (10例)

手術中に S 状洞・乳様洞血管・顔面神経隆起部等の各骨壁に湧出性出血があつた例 (6例) に C_{17} , $1.5 \times 5/cm^2$ を貼布圧迫すると、暗褐色になつて出血面によく粘着して止血し、手術を容易にした。

又耳後創を一次縫合した後、術創に酸化ガーゼを貼布又は充填すると、1日後外耳道に少量の漿液性血性創傷液を認め、酸化ガーゼは暗褐色半固形状乃至ゲラチン状になる。2~3日後挿入量の少い程度逐次ゲラチン状乃至泥状になり易く、容易に除去される。約10日間は洞内に顆粒状細片を混じえた創液を認めるが、数回耳洗滌を行い、顆粒状細片が消失するに従つて分泌物も減り、創壁は暗褐色又は灰白色苔で被われる。之も漸次消失して、略15日後薄い新生肉芽で被われ、爾後不良肉芽の増殖する事なく周囲から上皮下化する。

又充填例中の1例では、試みに7日目に至つて膿塊の除去と耳洗滌を始めた。之は15日を経過して顆粒状細片が消失しても、分泌物は著しく多くて外耳道にあふれ、周囲に生じた湿疹は拡大した。骨壁に新生肉芽が発生してくるのに3週間を要した。

2. 耳内根治手術 (11例)

C_{10-2} , C_{17} , $0.2 \times 2.0/cm^2$ を出血少量の4例に貼布し、 $1.0 \times 3.0/cm^2$ の2枚を出血中等度の6例と多量の1例に挿入してから、夫々綿ガーゼの補足充填を試みた。2~3日後に綿ガーゼを除去しても出血・疼痛を伴わない。之によつて創面の酸化ガーゼ除去が早められ、術創の治癒機転に好結果を与えた。

C. 扁桃摘出後の適用例 (10例)

摘出創面の潤湿性出血例に C_{10-2} ~ C_{17} , $2 \times 5/cm^2$ を貼布すると、創面に密着して止血するので最初の摘出側出血があつても、他側の剔出を容易にした。又後出血の恐れある側には $1.5 \times 2/cm^2$ を貼布し、出血の多い時でも更に充填して口蓋弓を縫合して、

縮小させることが出来る。貼布酸化ガーゼは鼻内適用の際と同様に経過し、含嗽によつて排出したり、翌日簡単に除去し得て、後出血をみない。

D. 顎軟部適用例 (4例)

喉頭全摘出術 (2例)、喉頭部分摘出術 (1例) に一般外科の例と同様に酸化ガーゼを埋没して第一期縫合を試みた。其の被吸収性により除去又は交換の必要なく、且つ死腔を充填しうる。然し創腔の広さと出血量に比して過大な酸化ガーゼを用いた1例には、下咽頭縫合部に小瘻孔を作つた。

結核性淋病摘出後に C_{17} , $2 \times 1.5/cm^2$ を挿入埋没して一次縫合を試みた1例では、6日後に手術創は哆開し潰瘍を生じた。

第2章 總括と考按

A) 鼻内使用に就て

i) 止血効果

鼻出血は臨床医の對象として予期しうる場合と然らざる場合とがある。前者は鼻科手術時の出血、後者は偶発性鼻出血・術後性後出血・顔面鼻部の不慮の外傷による出血・全身疾患の一症状としての出血で、多くは突然起る。何れにしても、鼻出血そのもの、或はその止血操作は、鼻呼吸の障害を招くから、鼻出血は極力さけ、起れば最少限度に止めるべき確実な手段を講ねばならぬ。

出血部位に於ける血管結紮等の極めて困難な鼻出血に対し、確実な止血法は止血剤を浸した一般綿ガーゼの果敢な充填による他ない。しかも突発的な多くの場合充填そのものに疼痛を伴い、之が又出血促進的に働く。たとえ無痛に充填して止血しても、次に疼痛なく出血の恐れなく抜去できるとは限らない。

第1章に記載したように經血・甲介手術・中隔手術・鼻内副鼻腔手術・副鼻腔炎根治手術・上顎摘出術等の出血に対し、酸化ガーゼの適用により、従来の綿ガーゼ充填の欠点を救へた。然し之にも亦2, 3の欠点を指摘しなければならぬ。

適用法は、普通の經血で $1.5 \times 3.0/cm^2 \sim 1.5 \times 5.0/cm^2$ 、出血多量では2~3枚用いるか、出血部位を確認して1枚貼布した後綿ガーゼで圧迫する。甲介切除による出血は $1.5 \times 1.5/cm^2$ 又は $1.5 \times 3 \sim 5/cm^2$ を貼布又は充填す。

節骨洞、前頭洞開放術では $1.5 \times 3 \sim 5/cm^2 \sim 1.5 \times 10/cm^2$ を2, 3枚、上顎洞出血の箇所では $1.5 \times 2/cm^2$ 、上顎全摘出では普通ガーゼ太を用い、何れも充分止血効果を現わす。鼻内出血部に貼布又は充填した酸化ガーゼは血液を吸収して、直に膨化しつゝ暗褐色に凝固し、血液と酸化纖維素との混合した凝塊となり創面に密着する。従つてその下に新しい出血が起らぬ限り、小片でよく止血の効果を現わす。もしこのような酸化ガーゼによる凝塊下に更に出血が続く、凝塊と組織との密着がゆるむようなことがあれば、最早酸化ガーゼ自体の止血効果はなく、血液は凝固を阻止された状態となつて流出する。このような場合は、酸化ガーゼを重ねても止血効果は少いから、凝固した酸化ガーゼ塊を一応除去し、更に新しい酸化ガーゼを用いるか、或は綿ガーゼを充填すべきである。鼻腔・鼻咽腔又は扁桃切除後の扁桃窩等に凝塊が附着する時、後出血の起るのを経験するが、之は丁度酸化ガーゼによる止血後の再出血に似通つてゐる。従つて酸化ガーゼの鼻内における止血効果には限度がある。これは出血部の面積や全体の出血量よりも、出血点の出血の強さと、酸化ガーゼによる凝塊の創面並に周囲粘膜或は骨面に対する粘着力の強弱によつてきまる。

ii) 酸化ガーゼの転帰

以上の如き酸化ガーゼの止血効果は、14%~17%の間では差異を認めない。然し止血後の酸化ガーゼの転帰には、次の様な差異を認めた。即ち、COOH基含量が17%前後の酸化ガーゼは充分血液を吸つて暗褐色凝塊状になると2~3日後グラチン状乃至泥状になる。然し酸化度が低いものでは、血液を充分吸収し、全部が暗褐色凝塊状になつても、凝塊中に介在する繊維物質が多く、グラチン状化・泥状化が遅くなる。このように変化した部分のうちグラチン状の部分は血液の血漿部分、泥状は血球部分に主として関係があるものと考えられる。

凝塊の分解は分泌物により促進される。従つて創面に接する部分と、粘膜分泌物にさらされた外周とから早く脆弱化するのを、自然排出をまたなくとも、大部分は器械的に容易に除去出来る。その後は一部は薄い膜を作つて創面を被い、色素を含み暗

褐色舌状を呈し、粘膜炎の陥凹部分に残つた部分
は、爾後顆粒状細片に寸断分解して分泌物と共に排
出される。尙創面に附着した分解酸化ガーゼの一部
は、新生肉芽中に埋没して組織に吸収されるものも
ある。これに関しては第2編に詳述する。

iii) 粘膜に対する反応

鼻出血の有無をとわず、鼻腔にガーゼを充填する
と、鼻粘膜の生理的諸機能を阻害するので、分泌物
の異常増加・呼吸の障碍、ひいては細菌感染の機会
を与える。従つて鼻出血等でやむを得ず綿ガーゼを
充填した場合には、障碍を最少限度に止めるように
色々工夫されてきた。酸化ガーゼの応用もその一つ
で、これだけの充填を行つた時の鼻粘膜の発赤腫
脹・分泌増加等の反応は、綿ガーゼを用いた時の反
応より少い。又充填した酸化ガーゼの自然排出或は
器械的除去が遅れて、長期間鼻分泌物にその分解物
が混合しているような症例には、粘膜炎症状が強く
現れるが、綿ガーゼの残存の場合(橋爪¹⁰⁾)に
比べると、その障碍は遙かに軽度である。

iv) 術創治癒過程に及ぼす影響

酸化ガーゼの環境を2~3日後に除去した後の創
面は、暗褐色舌で被われているが、逐次肉芽浸出層
になり、6~10日後には新生肉芽で被われ、次いで
上皮化する。この過程は手術部位・手術の程度によ
るが、適用酸化ガーゼのCOOH基含量にも影響さ
れる。甲介切除の創面に用いた場合にはCOOH基
14%のものは10日、16.2%のものは8日、17%で
は6~8日後に創面の新生肉芽が出来上る。更に新
生肉芽の発生の遅速は、膿塊除去の時期にも関係
し、同じ甲介切除創でC₁₇を充填しても、4~6日
後に除去をすると、新生肉芽が出来るのに10~17
日かゝり、血管洞開放等除去の遅れがちな創面
では、C₁₇で8~10日、時には2週間以上の場合もある。

酸化ガーゼの使用量が少なかつた場合、膿塊を早
期に除去すると、暗褐色舌並に浸出層は下層肉芽と
早く分離して、肉芽の第二、三層は早く完成する。
之は無タンポンで経過する場合⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾と略々同
様であるが、新生肉芽に短繊維の埋没が予想され
るから、創面治癒に無害ではあり得ない。肉芽発生
並に骨新生の最も旺盛な術後4~5日後のタンポン

介入は、肉芽の新生を障碍して創面の抵抗の減弱を
来し、細菌感染の好条件となるから(山川¹⁷⁾、大
月¹⁸⁾、綿ガーゼならば3日以内に除去すれば、比
較的無害である(橋爪¹⁰⁾)。酸化ガーゼの場合
は3日迄に除去しても、其の断片が肉芽に残存する
ので、肉芽或は骨の新生、従つて粘液腺の再生に影
響するものと考え(第2編の組織実験参照)。

とにかく、酸化ガーゼは無害ではあり得ないが、
創面に密着し、タンポン状に充填しても、血液や分
泌物によつて脆弱になり排出し易くなるから、開口
さえあれば創傷部の癒着を来さない。従つて前頭洞
に酸化ガーゼを挿入して、皮切創を一次縫合し、鼻
前頭管を開大してゴムドレーンをおき、之と創との
間に酸化ガーゼを詰めて止血しても、膿塊ガーゼは
次第に分解してゴムの管より流出するので、腫脹を来
したり感染を起したりしない。之は利外の利で全体
からみて治癒に好影響を与えるといえる。

但し、一般に酸化ガーゼの使用は感染創口は危険
で(J. A. M. A¹⁰⁾ 1948)、一般臨床例で胆嚢術後に
使用して組織の壊死(Edward¹⁰⁾ 1949)や瘻孔形
成(Frantz¹¹⁾ 1949)を来したり、出産後の子宮に
酸化ガーゼを充填した例の8.3%に細菌感染を惹起
した(Harley⁹⁾ 1948)という報告があるので、鼻
の化膿症の手術に酸化ガーゼを使用するには慎重を
要する(動物実験参照)。

v) 上顎全摘出後への応用

全摘出によつて生じた大きな創面に綿ガーゼを充
填し、以後ガーゼ交換をなしつつ創の肉芽増殖と上
皮化を図るのである。然しガーゼ交換の初めに、新
鮮創面の裸出・再出血・疼痛を伴い、患者に苦痛を
与えることが多い。此の場合、手術後酸化ガーゼを
創面全体に亘り貼布してから、綿ガーゼの充填を行
えば、ガーゼ交換に際して酸化ガーゼの部分は創に
附着した塵埃なので、不愉快な事は起らぬ。附着し
た酸化ガーゼは一般鼻創面に応用した場合と同様に
徐々に消失し、臨床上一問題にすべき障碍を与えな
い。

B) 耳内使用に就て

中耳根治手術、其の他顔面骨岩漿部の手術の際、
骨質除去時の導血管、靜脈洞壁の損傷による出血、顔
面神経管・骨性迷路腔に出入又は其の近くを走る骨

血管からの滲出性又は湧出性出血等では、止血薬の使用は許されないし、止血薬の効果も期待できない。従つて綿ガーゼの圧迫タンポンにより暫く止血を待たなければならない。かゝる導血管の出血や、静脈洞の如き多量の出血部においても、酸化ガーゼの小片を出血部に貼布して容易に止血されるので、手術の途中でもその進行をはかることが出来る。又経路の損傷或は手術的開放による外漏液の流出は、酸化ガーゼの貼布により阻止でき、然も自然排出放置しうるので、綿ガーゼ貼布の様に除去時に新鮮創面を露出せしめることはないと考えられる。

従来側頭骨開手術後には、止血並に分泌物排出のため綿ガーゼの充填を行い、適時その交換を繰返しているが、初期交換に際し激痛と出血を伴い、患者に与える苦痛は大きい。したがつて、出血部とガーゼ接合の際痛の起りそうな所に、酸化ガーゼを貼布圧迫してから、綿ガーゼを充填した。その結果、ガーゼの初交換には何等の疼痛・出血を伴わず、骨創面の凝固酸化ガーゼは鼻内に使用した場合と同様に脆弱になるので、4—5日以内に鉗子・清拭・耳洗滌で除去できる。創面には異物存在時に現れる弛緩性肉芽の増殖をみることなく、従来の手術創と同様の経過をとる。

然し酸化ガーゼ凝塊の除去を5日以後に遅延せしめると、創傷分泌物は逐次増加し、抗生物質を利用しても感染したり、外耳道・耳翼皮膚に炎症を起す。之は凝塊片の完全除去と同時に分泌物は著減した。従つて之は明らかに異物反応であるが、酸化糖維素の分解物の化学反応も考えられる（第3編参照）。小山¹²⁾の報告の如く、術創の毛細血管の菲薄且つ高浸透圧が術後5—6日頃著明で、創の分泌を止めるという事にも、此の分解物質が作用するのではないかと思う。従つて凝塊は4日以内に除去して、必要以上の創分泌過剰や異物反応の増大を制御すべきである。

C. 扁桃摘出後の使用に就いて

扁桃摘出は準備と手段に注意すれば殆んど術中・術後の出血をみないが、時に彌漫性出血を伴う事がある。此のような出血に酸化ガーゼを貼布すれば、容易に止血し、術中並に後処置が簡易になる。止血効果の項に述べた様に、酸化ガーゼによる凝塊は

自然の凝血と同様に止血的に作用するが、就いて超る僅かな出血による血液凝塊の拡大は却つて出血の促進ともなる。従つて酸化ガーゼの貼布は不完全であつてはならぬ、と同時に最少限度に止めるべきである。

D. 皮下埋設使用法に就いて

皮下感染創に酸化ガーゼの適用は禁忌である事は、頸部結核性淋菌摘出後における哆開・潰瘍形成・又喉頭摘出時大量の使用により感染を惹起し、咽頭瘻孔形成をみた経験から明らかである。

第3章 結 言

鼻腔乃至副鼻腔の手術・中耳根治手術並に扁桃摘出手術・喉頭手術等242例の術中・術後の出血に止血試料として用いた C_{14-17} に関する自験例に就て次の如く結論する。

1) 滅菌に用いたフェルムアルデヒドが酸化ガーゼに残つて、鼻内使用の際刺激臭を与える場合には、これをアンモニア飽和ガスによつて脱臭しうる。

2) 酸化ガーゼの止血効果はその $COOH$ 基含量14%—17%では整を認めない。

鼻腔粘膜並に鼻腔・副鼻腔・側頭骨窩室開骨面・静脈性・小動脈性出血部には、小片の酸化ガーゼの貼布又は充填により止血出来るから、酸化ガーゼ適用は手術の続行を容易にし、又術後性出血にも効果的である。

3) 酸化ガーゼ貼布後の再出血の際は、追加充填してもその止血効果に期待出来ない。

4) 出血創で血液を吸収した酸化ガーゼの凝塊は創面に粘着する薄層を残して容易に分離し、自然に排出されるが、器械的に早期に除去しても、新鮮創面を露出することなく、疼痛や再出血を伴わない。

5) 酸化ガーゼによる血液凝塊はガーゼの酸化度が高い程早い。 C_{14-17} の範囲では臨床上大差を認めない。

6) 酸化ガーゼの粘膜反応乃至障礙は、綿ガーゼに比して僅少である。

7) 過敏症患者の骨洞内術創に酸化ガーゼ凝塊の分解産物が滞留するときは、刺激反応強く、分泌物の増加、遷延感染等がみられる。

8) 酸化ガーゼ組織除去が3日以内に行われた創面の肉芽新生は、無タンボンの場合と同様であるが、C₁₄よりC₁₇による方が早い。組織の除去が4日以後になると、感染を伴い易く、肉芽新生が遅れる。

9) 軟部組織の開露創で、細菌感染の恐れある場合の酸化ガーゼ使用は禁忌である。

主要参考文献

- 1) *Engene T. Dryfryk*: Peritoneal Reaction to Oxidized Cellulose. Arch. Surg. 56; 386(1948).
- 2) *Fletcher D. Woodward, Thomas Holt*: Otolaryngologic Uses of Soluble Gauze. Arch. Otolaryng. 47; 155~157, (1948).
- 3) *Frantz V. K.*: Absorbable Cotton, Paper & Gauze (Oxidized Cellulose. Ann. Surg. 118; 116~126, (1943).
- 4) *Frantz V. K. Clarke, H. T. Lattes R.*: Hemostasis with absorbable Gauze. Ann. Surg. 120; 181~191, (1944).
- 5) *Frantz V. K.*: Oxidized Cellulose-absorbable Gauze (cellulosic acid); J. A. M. 129; 798~801, (Nov. 1945).
- 6) *Hartley, Anderson, Intyre, Reaney, Taylor*: Oxidized Cellulose Used for intrauterine post partum Packing. Am. J. Obst & Gynaec. 1948.

- 7) *Karl Musser, Houser*: Oxidized Cellulose Gauze, Packing for Nasal Bleeding. J. A. M. A. 132; 710 (1946).
- 8) *Lattes, Frantz*: Absorbable Sponge Test. Ann. Surg. 121; 695, (1945).
- 9) *Now and Non official Remedies*: (1948).
- 10) *Oxidized Cellulose (Now and Non official Remedies)*: J. A. M. A. 136; 829, (1948).
- 11) *Edward C. Yackel & William a. Kenyon*: The Oxidation of Cellulose by Nitrogen Peroxide. Gen. Amer. Chem. Soc. p. 121, Jan. 1942.
- 12) 大月正義: 副鼻腔手術創の治療に関する実験的研究, 大日耳鼻, 44巻, 昭13.
- 13) 小山三郎: 出血及び血液凝固に関する研究, 第2編 慢性上顎洞蓄膿症根治手術後の所謂後出血発来の原因に関する臨床的・実験的研究, 耳鼻臨床, 29巻, 昭9.
- 14) 岡谷忠雄, 磯島三三: 上顎洞及び篩骨蜂窩蓄膿症根治手術術例同時施行例の観察, 大日耳鼻, 51巻, 昭20.
- 15) 橋爪正男: 副鼻腔手術創の治療に関する研究, 耳鼻臨床, 34巻, 昭14.
- 16) 橋爪正男: 慢性副鼻腔炎手術創の後療法に就て, 耳鼻喉, 14巻, 昭16.
- 17) 山川強四郎: 慢性上顎洞炎の療法, 大日耳鼻, 39巻, 6号, 昭8.

第2編 実験的研究(動物実験)

目次

- 第1章 緒言
- 第2章 実験成績
- 第3章 総括と考察
- 第4章 緒言
- 主要参考文献

第1章 緒言

第1編で、酸化纖維素の耳鼻咽喉科領域出血創に於ける止血効果、凝固物質の残存・排出、病巣治療機転の影響等、その臨床知見を述べたが、その中で乳様洞・副鼻腔等の含気骨洞内出血創での酸化ガーゼの結変化、肉芽中埋没組織の転帰、肉芽新生上皮再生等の治癒機構への障害作用等に関しては、臨床

的局所的制約のため未だ解明されていない。私は之等の点を成熟家兎の上顎洞を用いて実験的に研究し、次の成績を得た。

第2章 実験成績

無菌的操作のもとに、局所麻酔により、顎間骨前頭枝に割つて皮膚切開を行い、骨膜と共に皮膚を剝離してから、顎間骨前頭枝及び上顎骨々体を整開して、上顎洞全体を見得る程度の骨窓を作り、次の実験的観察を行つた。尚実験に用いた酸化纖維素ガーゼは、各種酸化度のもので、その全量に対する含有COOH量を重量%で表して、C₁₆₋₈(16.5%のCOOH基を含む酸化ガーゼの量)の如く略記する。又その滅菌は臨床の場合と条件を同じにするため、

表1表 洞開後の鼻と粘膜に及ぼす過酸化窒素の酸化纖維素の増進と肉芽に及ぼす影響 (第1,2次実験例)

症例 番号	性別	年齢	酸化纖維素増進の状況 (14日経過時)						洞内所見			
			使用量	鼻粘膜	下鼻粘膜	中鼻粘膜	上鼻粘膜	2週間後	3週間後	4週間後	5週間後	6週間後
1	男	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
2	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
3	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
4	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
5	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
6	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
7	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
8	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
9	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。
45	女	21	0.8×2.0cm ² 1枚	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。	鼻粘膜に暗褐色の斑状色素沉着を認める。

(鼻粘膜の増進と肉芽の増進に及ぼす過酸化窒素の酸化纖維素の増進と肉芽に及ぼす影響 (第1,2次実験例))

フォルマリンガスを用い、脱臭はアンモニアによつた。

実験第1: 洞粘膜の半分を剝離して、挿入した各種酸化度の酸化ガーゼの、転縮と、肉芽に及ぼす影響 (第1次参照)。

上顎洞の自然孔下縁と顎間骨口蓋枝を結ぶ正中側粘膜炎を剝離除去し、該面に第1表の如く夫々 C_0 , C_{11} , C_{15} , C_{18} , C_{19} , C_{21} , C_{22} の $0.8 \times 1.5 / \text{cm}^2$ 又は $0.8 \times 2.0 / \text{cm}^2$ 大の1片を貼布又は2片を充填した。次いで顔面骨窓に透明合成樹脂板を装填閉塞し、之を通じて洞内の各種酸化ガーゼの変化と剝離創面の肉芽発生、上皮再生に就て観察した。

酸化ガーゼは挿入直後、何れの酸化度のものでも、臨床例と同様にその膨潤程度は出血の多寡により異なるが、血液を吸つて暗褐色になる。ガーゼの大きさに比して出血量が多い時は過膨脹する。少い時は、暗褐色に過膨するだけか、ガーゼの周辺部が

斑点状に暗褐色になるにすぎない。以後時日と共に夫々次のような変化がみられる。

1) 暗褐色に過膨した場合は: C_0 (動物と号左), C_{11} (2号左), C_{15} (3号右), C_{18} (4号右) の各貼布例では、酸化度の高いものほど分解し易い。而して挿入1日後には、半固形状塊の周辺部にゲラチン状物質が現れ始めるが、その程度は酸化度の高いものほど多い。次いで4日後、 C_0 は大部分ゲラチン状で一部半固形状、 C_{11} は暗褐色ゲラチン状になり、 C_{15} , C_{18} ではゲラチン状になった塊が崩れて顆粒状の細片になる。1週後は、 C_0 , C_{11} の大部分がゲラチン状塊の僅存在し、ごく一部だけ泥状化する。 C_{15} 以上では顆粒状細片は更に分解し、極めて少量しか残らない。

出血多く C_{18} 充填例では、1日後には塊の外周はゲラチン状・中心部は半固形状であるが、1週後には顆粒状細片と泥状物質を残すに過ぎない。

2) 暗褐色に濁潤した場合: C_{11} 貼布例(2号右)は上皮化していた。然し感染が消退しない例(5号左)には5週後に至つても一部に柔軟な肉芽を認めた。
 C_{15} 貼布・充填例共、4日後顆粒状又は泥状になり、1週後には残片を認めない。

3) 周囲のみ斑点状に暗褐色で、大部分は灰白色に濁潤した場合: 暗褐色の部分は次第に脆弱化して上記と同様に経過す。灰白色の部分は、 C_8 充填例では6週後に至つても膨脹し幾分脆弱になつた纖維状の塊で、その分解物と膿汁とで生じた乾酪様物質をまじえて、洞内に残っている。然し C_{10} 貼布例は10日後稍纖維状であるが灰白色の無定形に近い物質になつて洞内に残り、 C_{17} 貼布例・充填例共10日後には洞内に凝塊残片を認めない。

4) 洞内分泌物は粘着性で特に4~5日前後に多い。 C_8 以上を使用した場合の洞内分泌物は、略々2週後から減少するが、その頃は洞内に凝塊片がなくなり、創面の肉芽が完成する。然し酸化ガーゼの血液吸収が不充分だとか、低酸化度($C_{6.11}$)を用いたとかの場合は、高酸化度使用の場合より分泌物が多く、10日以降には粘着性を帯びる。これは充填例に著明である。

5) 固有鼻腔内分泌物は上顎洞内に凝塊片又は膿のある場合に多く、特に1週後に著明である。

6) 粘膜剝離面の肉芽: C_8 を用いた1号には両洞共、6週後凹凸顆粒状の柔軟な肉芽が増殖している。 C_{11} 貼布例の2週後に洞内のゲラチン状凝塊乃至泥状物質の大部分を清拭しておく、4週後残存粘膜側の一部が上皮化した。他の大部分及び清拭しないで放置した洞では、全面に互に結合組織状を呈している。 C_{15} を用いると、1週後の洞内分泌物中に顆粒状細片を認めた。之を清拭すると、10週後完全に或は隅角下部の一部に結合組織状の部分を残して上皮化した。 $C_{16.2}$ が血液で濁潤膨化すると、1週後自然孔側は薄い肉芽で被われ、その下方に白苔、下半部には暗褐色ゲラチン状物を認め、次いで2週後に下半部は凹凸不均の肉芽で被われた。然し貼布片の全部に血液が浸みないで、10日後に至つても洞内に灰白色無定形の残片があると、2週後には貼布例の肉芽は凹凸不均で薄く、充填例では一層菲薄である。次いで、厚い肉芽の部分は3週後に結合組織状、薄い肉芽の粘膜残存部の近くは5週後に

C_{17} , C_{18} が血液で濁潤すると、剝離面は10日後薄い肉芽で被われ、4週後正中側は結合組織状になり、粘膜残存部の近くは上皮化していた。然し出血の少なかつた例は感染を伴ひ、10日後柔軟な肉芽で被われたが、その中央部には米粒大の骨面を露出している。次いで4週後、貼布例では一部だけ結合組織状で他の大部分は上皮化しているが、充填例には凹凸柔軟な厚い肉芽を認めた。又感染が続くと(9号右)、4週後に至つても剝離面は薄い肉芽で被われ、一部に白苔を認めた。

7) 肉芽の組織学的所見: 上皮化した再生粘膜の部分には残片を認めない。然し肉芽中の酸化纖維素の断片は、使用した酸化ガーゼの酸化度と量及び経過期間によつてその状態を異にし、それに伴つて肉芽の状態も異なる。即ち結合組織状の肉芽には少く、柔軟な肉芽・凹凸不均な肉芽には多い。その組織学的所見は次の通りである。

(i) 凹凸不均で柔軟な肉芽 (C_8 挿入6週間後; 洞内に膿汁を認む)(附圖1参照)。

表層は比較的薄く壊死に陥り、膿苔がみられ、一部に酸化纖維素の断片を含む。

肉芽層は2層に分れ、表層に近い部分は炎症所見が著明で、拡張充血した毛細血管に富み、浮腫の高度な間質には緻密な結合組織が網状をなし、纖維芽細胞と共に多型核白血球及び所謂円形細胞の浸潤がみられ、少数の酸化纖維素が散在し、その大部分は細く同質化したり、形態が不鮮明になつたり、解離したりしている。深部では毛細血管の數や拡張度、間質の浮腫性は表層に近い部分より著減し、膠原纖維も豊富で、浸潤細胞は少く、纖維芽細胞は増し、酸化纖維素は相当残在して多く中心管が認められるが、大部分膨脹断裂している。

更に深部には炎症性細胞は極く少く、毛細血管の浮腫も割合少ないが、同質化円形細胞の集合がみられる。之は膠原質ではなく、酸化纖維素が同質化したものと思われる。

各層を通じ、酸化纖維素纖維片の周囲に壓々比較的大型の円形核をもつた組織球様細胞が認められ、

一部には酸化纖維素繊維に喰いつたり、繊維断片との区別がつかない様なものもある。

(ii) 柔軟な肉芽 ($C_{16.5}$ 2 週後肉芽; (4 号左洞), 洞内に漿粘性分泌物を認む) (附図 2 参照)。

表面には膜若を被い、全体として拡張充血した毛細血管に富み、弛緩し、浮腫状を呈し、 C_6 週後の肉芽の膜若直下の層と同様であるが、出血らしい部分もみられる。酸化纖維素繊維は一部膨化・同質化し、断裂しその周囲に巨細胞形成を伴つて附着する組織球様細胞の関与の下に、吸収されてゆく像を認めるが、一部では尙ほ塊状に残っているものもあり、その吸収率は全体として 6 週後の C_6 より稍々低い。

(iii) 薄い結合組織状の肉芽 ($C_{16.5}$ 5 週後肉芽 (7 号右): 上皮化した大部分と、薄い結合組織状の肉芽の部分があり、洞内には僅少の漿液性分泌物を認む) (附図 3 参照)。

表層は略全体に亘つて化生した重層扁平上皮で被われ、漿液腺の新生がみられる。肉芽の部分では纖維芽細胞にとみ、浸潤細胞は比較的少く、毛細血管は内腔が狭く、多くは血液を容れていない。又表層部の膠原繊維は可成り緻密であり、浮腫も軽度で、深部では漿液組織の程度も緊密である。

酸化纖維素片は集团的に残存しているが、その周囲の各個の纖維素の間に肉芽が入り込んで其の間を相当齧し、その受けている変化は (i) の記載と基本的に等しいが、(i)、(ii) に比べると組織球性細胞並に巨細胞の関与の程度は一層狂んである。

(iv) 凹凸柔軟な薄い肉芽 (C_{17} 3 週後肉芽, (8 号右): 洞内に漿粘性膿性分泌物を認む) (附図 4 参照)。

表層は塊状で、中に酸化纖維素の断片を含み、それが表面から排出されているのがみられる。肉芽全体として拡張した毛細血管に富み、弛緩浮腫性で、多量核白血球その他の浸潤が多い事は (i)、(ii) と同様で、慢性感染の状態を示す。酸化纖維素片が極めて散在的に残存している他は、比較的集团的だが、組織球性細胞の関与は (i)、(ii)、(iii) に比して弱く、巨細胞は目立たぬ。

実験第 2: 粘膜剝離面に酸化ガーゼ貼布後の感染が創傷に及ぼす影響 (第 1 表参照)。

第 1 実験と同様操作により家兎上顎洞粘膜を剝離し、その出血 (少量) 面に C_{17} $1 \times 1/\text{cm}^2$ を貼布して斑点状に暗褐色となつた洞内に、左右別々に減菌ブイヨン、寺島株葡萄球菌 18 時間培養ブイヨン各 1cc を注入して皮膚縫合し、経過を観察する。

4 日後、両洞内共に凝塊片はなく、残存粘膜は発赤す。減菌ブイヨン注入洞には漿液性分泌物を認め、剝離面上 1/3 が弛緩した浮腫状の肉芽で被われ、他面には骨面が露出している。然し、菌培養ブイヨン注入洞には分泌物中に半米粒大膿球を認め、肉芽は剝離面上 1/4 を被うのみで凹凸不均一な浮腫状である。

24 日後、両洞内共に分泌物はなく、剝離面上上皮化したのが、左の正中側の幅 1mm は厚い結合組織状を呈している。

実験第 3: 小部分の洞粘膜剝離面に酸化ガーゼを貼布した場合の肉芽発生並に上皮化所見。

顔面壁骨盤を作り、洞内の自然孔下端と口蓋上端を結ぶ正中側洞壁の、自然孔下方 3mm に作つた粘膜剝離面 $5 \times 6/\text{mm}^2$ に、 C_{17} $1 \times 1/\text{cm}^2$ を貼布して、顔面皮膚を縫合した。各例共出血少く、酸化ガーゼの暗褐色浸潤も軽度である。

洞内には剝離面が上皮化する迄漿液性分泌物を認め、残存粘膜は発赤し、特に自然孔部より剝離面に肉つて充溢毛細血管が綻走し、剝離面下方の粘膜には浮腫が認められる。3 日後、剝離面は白苔に混じつた暗褐色グラチン状凝塊で被われ、それを除去すると (41 号左洞)、剝離面上 1/3 面は浸血点状の組織面を呈し、下 2/3 面には骨面が露出している。次いで浸血点状の組織面は逐次漸紅して、4 日後には上 1/2 と剝離面の周囲を被い、充溢毛細血管が上方及び剝離面の周囲から過入する。9 日後には全面厚さ中等度の淡紅色の肉芽で被われ、周囲から急速に上皮化が始まる。

10 日後剝離面の中央下部 $2 \times 3/\text{mm}^2$ に淡紅色の肉芽、11 日後には中央部に $1 \times 1/\text{mm}^2$ 大の白苔を残し、他は残存粘膜に比し稍菲薄な再生粘膜で被われる。

又凝塊片を除去しないで放置しても (家兎 41, 42, 43 44 号各右洞)、1 週後洞内に凝塊片はなく、剝離面は経菲薄な淡紅色の肉芽で被われ、爾後 4)

第2表 全洞粘膜を剝離除去した洞内に挿入した1%酸化ガーゼの肉芽に及ぼす影響 (第4実験例)

家 兔 番 号	通 気 管 処 理	出 血 量	酸化糖素		洞内所見			備 考		
			大 き さ	挿 入 後 の 変 化	観 察 時 期	酸化糖素	分泌 物 及 洞 液		肉 芽	
11	右 左	計	1X4 cm ²	暗褐色 混 濁	10日 後	凝塊片を湿した乾燥 糖素物質で満たさる	外側・中側・内側 洞は皆混濁	乾性肉芽	乾性肉芽 10日 死亡	
12	右 左				2日 後	凝塊片 なし	漿液性 一部小膿球	薄い肉芽		
	右 左	2週間後	増大せず 吸収せず		6日 後	(一)	(一)	上皮下化 (洞形成) 正中側・一部結合 組織状態は上皮下		
15	右	計	1X4 cm ²	暗褐色 混 濁	9-	(一)	(一)	洞形成 上皮下化 洞壁固着	洞壁固着	
16	右	計			10-					(一)
17	右	計			10-	(一)	(一)			
13	右 左	十一			4-	乾燥 物質で満たさる	上腔中側・内側 下腔下側	肉 芽		
14	右			9-	(一)	(一)	洞形成 上皮下化 洞壁固着			
21	右	十	1X2cm ²	暗褐色 混 濁	3日 後	(一)	(一)	自然脱落 小膿球形成		
22	右							漿液性 肉芽	正中側に小膿球の 多い洞壁形成	
23	右								洞の外方に 小膿球形成	

号左洞と同様に経過する。

実験第4: 粘膜炎を完全に剝離除去した洞内に於ける C₇ 挿入量の肉芽に及ぼす影響 (第2表参照)。

1) 充填例: 出血多量の場合、酸化ガーゼ充填の儘放置し、衰弱の為10日後死亡した家兔11号では、洞内に凝塊片を湿した乾燥糖素物質を認め、肉芽発生は僅少である。12号家兔に就て、2日後右洞内のゲラチン状細片が混じる漿液性分泌物を清拭すると、洞壁の大部分は薄い肉芽で被われている。6週後の洞内には分泌物なく、上皮化によつてものような洞が出来ていた。又清拭せずに放置しても(12号左洞)、正中側の一部が結合組織状を呈する外、上皮化による洞形成が認められた。

出血の少ない場合の充填例では4週後に至つても、

ゲラチン状物質に混じる糖素細片が充満して、感染を伴い、肉芽の厚さは一定していない。然し9週後には上皮化により洞の形成がみられた。

2) 貼布例: 3週後の洞内には凝塊残片・感染の合併共になく、凝塊片の排出し難かつたと思われる一部に小腔を残して、洞は糖液性肉芽で充満されている。

3) 対孔を作つた場合: 衰弱家兔(11号)の左洞に充填した場合でも、10日後には凝塊片はなく、小膿球を認めるのみで、洞壁は薄い肉芽で被われた。又充填例(17号右)では10週後、洞壁は上皮化して洞の形成をみた。

第3章 摘括と考按

副鼻腔根治手術後の止血並に後出血予防のために

行うガーゼタンポンの可否は、局所並に隣接器官への感染、局所の治癒機転に及ぼす障壁等の観点から研究され、無タンポンを最良とし、やむなき場合も最少量、最短期間にとどむべきだと主張されている。然し臨床に、一般にその限度を如何にすべきかが難しいように、出血骨洞創面に挿入すべき酸化ガーゼに就ても同様である。然も副鼻腔にあるような半開放創での酸化ガーゼの消長と創面治癒機転にうける障壁に就ては、未だ充分に研究されていない。

このために、酸化ガーゼによつて止血した洞内の状況を日を逐つて観察しなければならないが、臨床的には前編の示す様に困難を伴うので、家兎の上顎洞によつて前章記載の如く実験検討し、次の諸件を明らかにした。

A) 酸化ガーゼの転帰

洞粘膜剥離後の挿入酸化ガーゼは、臨床例の如く血液を吸つて暗褐色半固形凝塊になり、次いで洞内分泌物により分解されてゲラチン状、泥状になる。而して C_{18} では分解が早く、大片的充填も4~7日以内に完全排出される。 C_{17} ~ C_{15} の小片使用例では4日以内に、又出血量に対比較的大片的充填例では、稍々遅れて1週以内に、大部分の洞外排出をみるが、洞内分泌物中の顆粒状細片と肉芽浸出層に混じつた舌状物質とが僅かに残存する。この凝塊排出は低酸化度のものを使うと遅れる。即ち C_{11} では2週後に至つてもその大部分がゲラチン状の僅に残存し、 C_8 ではその残存が6週後にも及ぶ。

要するに、 C_{18} 以上の高酸化度のものは、血液を吸収凝固して、止血の目的を果し、骨創面新生増殖の最盛期即ち術後3~5日には、その大部分は排出されて了う。従つて異物としての障壁を予想される時期には、洞内滯留液中に顆粒状細片を認めるか又は完全に排出されて、僅かに創面を被う舌状物質となつて、新生肉芽の表面を保護するに役立つと考えられる。

出血量に比して酸化ガーゼの洞内挿入量が多いと、血液浸潤が不足し、灰白色の浸潤にとどまる部分が多くなり、又は低酸化度のものを用いると分解が遅れたりして、10日後に至つても洞内に繊維の残片がみられる。しかもこのような場合でも、固有鼻腔との間に対孔を作ると、凝塊片の排出が容易に

なるので、10日後迄には総て排出される。

肉芽中に埋つた残片は、高酸化度の酸化ガーゼを用いる程早く消失するが、 $C_{16.2}$ を用いた5週後の肉芽にも認められ、肉芽には異物反応がみられる。腹壁下に使用した場合 (Bugné) には、2週後迄繊維芽細胞の環と巨細胞を認める結節状の部分形成し、3週後には細胞浸潤のみを認めるにすぎず、又網膜を包んだ場合 (Frantz) には、4週後一部の肉芽内に残片を認めるだけで殆んど吸収される。これらに比べると、稍々遅いが、肉芽は同様の所見を示す。

而して上顎洞の創面肉芽では吸収が遅れるのは、組織損傷があるので組織液の緩衝能が低下するのみでなく、感染を伴っているのにも因ると思う。又吸収は Burn、種田りなどのように、組織液の作用により、生体外と同様に体液による膨化・断裂・同質化の所謂「分解」をして溶解し、極小断片は噬細胞の作用をうけるのに因ると一般的に考えられているが、酸化ガーゼの溶解吸収と、酸化ガーゼによる血液凝塊の分解吸収には、反応の次元に差異があると思われるので、第3編に詳述する。

B) 酸化ガーゼによる洞内分泌物の消長と感染への影響

高酸化度 C_{18} 以上使用時の洞内分泌物は、3~7日後に増加し、2週後著明に減少する。又肉芽には細胞浸潤を3週後迄認めるが、5週後には僅少である。又凝塊片の残存が4~5日以降に及ぶと、分泌物は著しく増加し、更に1週間以上に及ぶと感染を伴い膿性を帯びる。

低酸化度 C_8 使用は6週後に至つても、酸化纖維素の分解物と膿とによる乾酪様物質を残し、肉芽は表層に近く充溢毛細血管と細胞浸潤を認めた。

組織学的に、上顎洞内に C_{16-18} を挿入した場合の肉芽の異物反応は、筋膜下等に埋めた場合より稍々強いが、綿ガーゼを上顎洞内に挿入した例 (大月・山川) より著しく少く、綿ガーゼの細片が異物として肉芽内に陥入した時の如き新生結合組織の浮腫・炎症・膿瘍形成を認めない。

一方、創面に酸化ガーゼの小片を貼布後、葡萄球菌培養ブイヨン注入しても、ブイヨンにより酸化ガーゼの膨化・脆弱化を促進するので、排出が早

められ、洞内に小膿塊を認める位で、必ずしも著しい感染をひきおこさないと云う事も認められる。

術洞内に結ガーゼタンポンして2日後に至ると、感染し易くなると云うが(山川)、血液による酸化ガーゼ膿塊片が洞内に1週間以上も残っていると、感染を惹起し、酸化ガーゼ挿入直後たとえ積極的に感染せしめたとしても、膿塊片排除が促進されると、感染は極めて軽い。

植田は感染創面への酸化ガーゼ挿入試験を行い、該部の炎症増強は出血量にあつて、酸化ガーゼの存在ではなく、細菌繁殖の原因は酸化ガーゼの出血量以上の出血量にあると述べている。これは閉鎖創に対しての結果で、上顎洞の如き開放創では血液・酸化ガーゼ膿塊の残存が、感染の機会を与え易い事は実験の示す通りである。

しかし、感染が比較的少ないのは、前述の通り膿塊の分解排出が早い事と、滅菌に用いたフォルムアルデヒドが少量ずつ残っている事や、その脱臭に用いたアンモニアとの結合により生成されると考えられるヘキサメチレンテトラミンの抗菌的作用によるとも云えよう。

C) 上顎洞創面の治癒機転に及ぼす影響

(1) 洞粘膜の小部分を剝離した創面に貼布した場合：開放性創面に酸化ガーゼを適用した場合、1〜3日中に除去して上皮形成を阻害しないようにすべきであると、Frantz は述べているが、 C_{17} の薄片を貼布すると、その膿塊片の大部分は約4日迄に自然に排出され、一部は舌状に肉芽突出層と混じつて創面を被い、創の周囲特に自然孔側から肉芽が増殖して、肉芽第二、第三層を完成した後、周囲から上皮化するのを、無タンポン例と略同様な治癒機転を示す。従つて上顎洞での薄片貼用例では、無理に除去しなくても、治癒の障礙とはならぬ。

(2) 洞粘膜の約半ばを剝離した創面に貼布した場合

a) 術後4日、肉芽の新生増殖の最盛期、又は1週後、自然排出によつて洞内に膿塊残片がないか、潜視して、創面だけ舌状被膜をみるような場合は、完全に上皮化するか、又は殆んど上皮化して小部分のみ結合組織状を呈す。

b) 1週後、洞内に顆粒状片を認めるような場合

は、2週後創面に薄い肉芽或は凹凸不均の柔軟な肉芽が生じ、5週後創の半ば程度が上皮化し、尚結合組織状の肉芽を残す。

c) 出血の割に大片を挿入し、10日後に至つても灰白色無定型に近い繊維状を呈して洞内に残留している場合、2週後、柔軟或は凹凸不均の薄い肉芽で被われ、4週後には結合組織状肉芽を認める。

低酸化度の C_{11} を使用し、2週後の洞内でゲラチン状・泥状を呈した儘放置すると、4週後、化膿強く、粘膜再生なく、肉芽は結合組織状を呈すが、2週後潜視すると、化膿程度で幾分粘膜再生がみられる。然し C_8 を使用し、1週後洞内に乾酪塊或はゲラチン泥状膿塊をみた儘放置すると、6週後に至つても洞内に高度の感染・酸化繊維素の残片が認められ、肉芽は凹凸顆粒状柔軟で、粘膜再生はみられない。

(3) 洞粘膜を完全に剝離した洞内に C_{11} の薄片を挿入すると、一部、上皮の侵入し易い自然孔の部分と、膿塊片が残存し肉芽増殖を阻害する部分に小腔を作り、洞の大部分は肉芽で埋められる。

然し充填すると、穿孔を作つて膿塊片の排出を容易にしても、肉芽増殖の旺盛な時期に膿塊片が残る易く、結ガーゼの長期タンポンの如く、骨創面の肉芽はその新生が障礙されて薄い。従つて洞は結合組織化により消失する事なく上皮化する。

以上を要約すると、酸化ガーゼ適用の各例を通じて一般的に云えば、洞内出血創面において血液に結合膿塊となつた酸化ガーゼは、創面に密着した薄層を除き、大部分は創面より遊離分解されつゝ排出し、その一部はより細片に分解されて分泌物中に浮遊し、やがて鼻外に流出する。創面を被つて舌状に見える部分は新創面を保護し乍ら肉芽中に埋没されて、逐次創外に遊離消失する。創面に密着し、然も肉芽発生・上皮化を障礙せぬ程度の酸化ガーゼ膿塊物質を残していることが、一般結ガーゼと異なる。この事は、膿塊分解が骨創面の肉芽増殖機転の旺盛な時期に始まり、細片になつて洞内滲潤液中に浮遊しつゝ排出される場合で、創面の治癒機転は無タンポンの時に近い。膿塊の排出がおくると、異物として新生肉芽を刺激し、肉芽は異物反応により増殖するが極めて不健全で、創周囲よりの粘膜再生を障

杉 村 論 文 (第2編) 附 図

附圖 1 C_4 挿入6週後創肉芽
網状をなした結合組織繊維の間に酸化繊維素
が散在している

附圖 2 C_{16-2} 挿入2週後創肉芽
肉芽は浮腫状を呈し、酸化繊維素・残片は
膨化・断裂して巨細胞の関与をうけて一部
団塊状に残存している

附圖 3 C_{16-2} 挿入5週後肉芽
巨細胞の関与の著明な酸化繊維素の集团的
残存部と緊密な瘢痕組織の部分を確認する

附圖 4 C_{17} 挿入3週後創肉芽
の外方は壊疽状の表層を示す

註: F……巨細胞

O.C.……酸化繊維素

杉 村 論 文 (第3編) 附 圖

附圖 1 C₁₆₋₅ 貼布後3日目, 創面を被う
ゲラチン状の部分の酸化纖維素
(著しく膨潤し一部分断さる)

附圖 2 C₁₆₋₅ 貼布後3日目, 泥状物質に
おける酸化纖維素 (著しく分断
されている)

附圖 3 C₁₆₋₅ 貼布後, 創面に密着した
薄層における酸化纖維素 (楕円
形細片になつて纖維の原形を想
像しうる状態に排列す)

附圖 4 生理的食塩水 200 倍稀釈血液に
酸化纖維素纖維を浸した所見

附圖 5 血清に酸化纖維素纖維を浸した所見
凝縮粒子の集合 O.C.

弱すると共に、肉芽そのものは粘膜を被らず結合組織化する。粘膜全剝離のような場合に酸化ガーゼを充填すると、健全な新生肉芽が洞を満すに至らず、それが結合組織化しても洞壁のみにとどまるので、空洞を残して、逐次変性上皮に被れる。

第3章 結 言

酸化ガーゼを家兎上顎洞内に使用して、その骨洞内手術における転帰と、肉芽に及ぼす影響に就て研究した。

(1) 酸化ガーゼは血液を吸収して暗褐色半固形状凝塊になり、次いでゲラテン状凝塊・顆粒状細片・泥状物質になつて、大部分排出される。

而して酸化度が低いか、又は酸化度が高くても出血量の割に大片を充填すると、分解・排出は遅れる。

15%~18% 酸化ガーゼの薄片を創面に貼布すると、2~4日後には殆んど排出され、一部肉芽滲出層と混じつて舌状に肉芽2, 3層を被い、その保護に効果的である。

(2) 洞内分泌物は無タンボンの場合に比して稍々多く、綿ガーゼ挿入例より至つて少い。而して凝塊片が1週間以後洞内に残留すると感染を合併し易い。

(3) 肉芽内に酸化纖維素が埋つても、異物反応は少い。

(4) 酸化纖維素残片は、肉芽の表層では排出され

ている状態を示し、肉芽層内のは高酸化度のを用い、経過期間が長びくに従つて、次第に肉芽中に分散して少数且つ小片になつてゆく。しかも肉芽内で、組織液によつて分解されて、膨化・断裂・同質化してゆき、各時期のもの共、喰細胞の喰作用をうけ、吸収の一過程を示している。

(5) 洞粘膜の部分的剝離面は、酸化ガーゼの酸化度並に挿入量及びそれに伴う凝塊片の洞内残存期間、感染等によつて、異なつた治癒経過をとる。

即ち、凝塊片の排出が早いと無タンボン例と同様に上皮化し、凝塊が介在すると一部分又は全面が浮腫状・凹凸不齊、又は結合組織状の肉芽で被われる。

(6) 洞粘膜を完全に剝離して酸化ガーゼを挿入すると、洞内は凝塊片の排出の遅れた部分に小腔を残して、肉芽で埋められる。然し凝塊片が長期間残存すると、肉芽増殖は阻止され、空洞を残した僅上皮化する。

参 考 文 献

第1編の参考文献の他次の如し。

- 1) 種田強一郎：可吸収性止血材料の泌尿器科応用，第2報 オキシセルローズの實驗的研究，日泌尿器会誌，42巻，3号，昭26。
- 2) 楠盛光，種田強一郎：泌尿器外科特に前立腺切除術への可吸収物質，手術，4巻，3号，昭25。

第3編 酸化纖維素の止血・溶解機構に関する實驗的研究

目 次

第1章 緒 言

第2章 實驗並びに考按

A) 酸化ガーゼ及びその凝性による実験

- 1) 酸化ガーゼの全血・血清・髄液・蒸留水浸漬による肉眼的・顯微鏡的变化
- 2) 酸化ガーゼの凝析血液浸漬による変化

B) 酸化纖維素浸液と血清・アルブミン・

グロブリンによる実験

第1章 緒 言

酸化纖維素を止血の目的で耳鼻咽喉科領域の出血

1) 酸化纖維素浸液に就て

2) 酸化デキストリンの血漿蛋白凝固性に就て

3) 酸化纖維素浸液の血漿蛋白凝固性に就て

第3章 総 括

第4章 結 言

主要参考文献

創に使用した臨床知見と、特にその副鼻腔内適用時の創傷治癒に及ぼす影響に就ての實驗的研究に関し

では、夫々第1, 第2編に記載した。その出血創に於ける変化の特性は、過酸化窒素酸化纖維素の物理・化学的性質に由来し、貼布・充填すれば血液を吸収して凝固した後、創液により徐々に分解して排出されるか、或は組織内に吸収される、という止血・吸収作用にみられる。

止血作用はヘモグロビン親和性をもつセルロン酸 (Celluronic acid) によつて、適用部位に人工的血液凝固を起すことにより、吸収性はそのアルカリ性体液溶解性と壊細胞の作用に基ずくという (N. N. R)。然しその起生過程に関する具体的研究がないので、私はそれを前2編記載の緒経験から、酸化纖維素及びその成分と、血液及びその成分との相互反応の実験的観察に求め、略々その目的を達したので茲に報告する。

第2章 実験並びに考按

酸化纖維素ガーゼ (以下酸化ガーゼと略記) を鼻腔・副鼻腔或は中耳腔の粘膜並びに骨出血創に貼布又は充填した後の変化は、他の内臓諸器官の実質性出血部位適用時と違つて、創液や粘液を伴う開放創での過程であるから、これを *in vitro* の実験に追求してもよいと考える。

実験に用いた酸化纖維素は前編と同じ条件で作られ、その COOH 基含量は 11.6%, 16.5%, 16.6%, 18.3%, 18.4%, 18.6%, 18.9%, 19%, 20.99% 等である (以下 COOH 基含有量 $n\%$ の酸化ガーゼを C_n と略記する)。^{*}

かゝる酸化ガーゼを出血創に貼布しても、血液中に投じて、直に血液を吸収して、殆んど繊維状を失ひ、粘着性に富む暗褐色の凝固物質に変化する。そして数時間乃至1日間経過する中に、次第にゲラチン状物質の部分と、粒子状乃至断片状細片を混じえた泥状の部分になる。

この過程は酸化ガーゼと血液とで凝塊の出来る迄の反応と、これが分泌物或は過剰血液とで分解してゆく反応の2つに分けられる。

これを分析すると、乾燥酸化ガーゼ繊維とその水又は溶剤による浸漬の、血液並に分別血液蛋白或は他の溶媒に対する凝固とその溶解であつて、これを追求すれば酸化ガーゼの血液による変化過程が解る。

A) 酸化ガーゼ及びその繊維による実験

1) 酸化ガーゼの全血・血清・髄液・蒸留水浸漬による肉眼的・顕微鏡的变化。

a) 出血創貼布 $C_{16.5}$ 及びナトラート血液浸漬 $C_{16.5}$, C_{19} の変化 (大き $2 \times 2 / \text{cm}^2$)

何れも血液を吸収して暗褐色に凝固する。シャーレに分注したナトラート血液に浸漬して、一部空气中に露出せしめると、その表面に白色凝点状乃至灰白色結晶線粉状物質が析出する。尚シャーレの血液は、凝固ガーゼの近くには暗褐色斑点状の濁濁がみられ、その外周は暗赤色に変つてゐるが、中心を離れるに従つてその色調は淡くなる。

暗褐色凝固物質は血液が比較的少い創面では、2〜3日後ゲラチン状・泥状になり、血液の充分なシャーレ内では1日後大部分無定型物質に変わり、次いで半透明ゲラチン状物質と暗褐色脆弱物質が混在してくる。

検鏡するとゲラチン状物質では繊維は著しく膨潤して一部分断されているが (附図1)、泥状物質では著しく断断されている (附図2)。創面に密着した暗褐色凝塊の薄層をみると、 10μ 内外の楕円形細片が繊維の原型を想像しうるような状態に排列している (附図3)。

b) 血清 (10cc) 浸漬 C_{17} (0.1gm) の変化。

直に膨化しつつ凝塊状になり、次いで周りから溶け始める。24時間後には繊維状のものがなくなり、

(註) * 同種類の實驗に酸化度等一定条件の試料を用いなかつたのは、 NO_2 による纖維素の酸化は極めて均一に行われ、生成物の COOH 基含量は高率で安定な筈であるが、実際には保存によつて或る程度の酸化・分解等が起り、或は NO_2 酸化後、過剰 NO_2 や灰分等を除く為の水流水洗滌によつて金属特にカルシウム・鉄等が吸着し、酸化や分解を促進させ、COO 基の値も異なつてくる (Pfeiffer, Krüger)。従つてこれらの影響を避けるために少量試作物を成可く金属イオンを含まぬ淨水で洗滌し、その程度 COOH 基を測定してから使用したためである。

機かに浮遊物を混じえる 無菌状態の溶液になる。3～4日目には液は透明になり、容器底に極めて僅かな沈澱を認める。

c) 髄液浸漬 C_{12-5} (0.1gm) は凝固する事なく、膨化しつつ逐次髄液中に分散し、2～3日で溶解するが、器底に微粒物質の僅かな沈澱がみられる。

d) 蒸留水 (pH 5.7) 浸漬 C_{12-5} は次第に膨化して、ガーゼ断端の纖維束がはぐれてくる。2～3日放置すると断片状纖維の浮遊が多くなるが、液の固着・器底の沈澱等は現れない。

血清に浸した直後に起る凝固現象は、血液による凝固に似ているが、その色が淡黄白色のため初めは単なるガーゼの膨潤のようにも見え、それが溶解してくると酒濁し沈澱が現れる。この沈澱は酸化ガーゼの溶解物質と血清成分との結合によつて生成された不溶性物質の凝集によるものと考えられる。これに就ては御手洗 (血清・ペニシリン尿素混合液、又は髄液に浸漬した場合) も報告している。

髄液・蒸留水へ酸化ガーゼを浸した直後に凝固現象が起らぬのは、それらには蛋白質が含まれぬからであろう。而して髄液中にて相当時間後に現れる僅少な沈澱は、御手洗の報告にもあるように、単に酸化ガーゼそのものゝ不溶性物質の残渣とも考えられる。これは血清の場合には、蛋白との凝固物の中にも混じっているかもしれないが、蒸留水の場合には認められない。従つてこれらの沈澱は、血清・髄液に添けた酸化ガーゼのセルロン酸とこの2溶液中にある Ca^{++} 或は Mg^{++} 等の金属多価陽イオンとによる不溶性塩生成のためとも考える (Yacker, Kenyon⁴⁾)。

従つて酸化ガーゼを血液に浸した場合、血液成分である各種の蛋白質や、無機或は有機塩類を吸収又は吸着の上結合して凝塊を生成するものとも考える。この反応は均一なものではなく、纖維構造をもつ酸化ガーゼはその位相によつて反応条件が違つてくる。薄い1枚のガーゼ小片を血液に浸せば、肉眼的には殆んど均一的な吸収を行うが、重ねたり丸めて浸すと、表面は既に暗褐色に凝固しているにも拘らず、深部に進むに従つて暗赤色更に血清による膨潤色、或は単に水分の吸収のみに止つている場合もある。これには各蛋白の吸着や等電点の相違にもとず

く反応のずれが考えられる。

酸化ガーゼによる凝塊生成と生理的血液凝固に就ては次の様な注意が必要である。血清に酸化ガーゼを浸して凝固する事から、血液の酸化ガーゼによる凝固は血液の凝固促進物質とは無関係に起る。しかも酸化纖維素は酸化度の高いもの程、その酸性が又は製作に伴う副産物の何れかによつてトロンビンの不活性化又は分解を起す (Walter, Seegers, Leonard Dorb) ので、酸化ガーゼに吸着された血液自体の凝固性は低下する理である。又酸化ガーゼにトロンビンを添加しても、その凝固性を増すものではない。しかし酸化ガーゼのトロンビン不活性化は酸化ガーゼ凝塊以外に及ばないから、凝塊下の血液の生理的凝固機構を障碍しない。従つて酸化ガーゼを出血性疾患患者の出血部に用いても、健者と同様に血液によつて凝固する。しかしその凝塊下は依然として出血性であり、創面に密着していないから酸化ガーゼ適用の対症とはならない。

沈澱物は血清・髄液中に酸化ガーゼを浸しても生ずるが、蒸留水では起らない。しかし凝固反応は血清中だけで起り、髄液・蒸留水中ではみられない。それ故沈澱は血液成分中に含まれる無機塩類に起因すると考える。即ち酸化ガーゼは血液成分の大多數と不溶性結合物を作りうると云える。

2) 酸化ガーゼの稀釈血液浸漬による変化

酸化ガーゼの凝固物質の軟化してゆく過程を更に分析するために、血液を生理的食塩水で稀釈し、これに酸化ガーゼを浸漬して次の条件によつて観察した。

a) 5個のシャーレに分置した10倍稀釈血液に夫々水洗 C_{12-5} $2 \times 5/cm^2$ を浸し、その1日間とその後の浸漬条件変化による凝固纖維の溶解過程を観察した (第1表参照)。

稀釈血液における酸化ガーゼの初期変化は、全血に於けると略々同様であるが、暗褐色凝固物質によるガーゼ纖維の網目の塗りつぶし方は弱く、24時間後において尚弾力性がある。

浸漬後間もなく凝固ガーゼの表面の空気に接する部分に、チオラート全血液に浸した時の如く黄褐色の顆粒状物質が一部結晶像を呈し、糖を散布したように現れる。これは静置すると2～4日後に消失

顕微鏡下で、纖維がその外壁或は管内壁から、旺んに顆粒状物質が発生しつつ崩壊してゆく現象として観察される。

次に前記と同じ方法によつて、酸化纖維素纖維を正常血清に浸して観察すると、溶血現象を除き殆んど同様に経過するが、沈殿粒子がより多くみられる(附図5)。

又 pH 7.4 の重曹水に浸すと、膨化・崩壊するのみで沈殿は起らぬ。

B) 酸化纖維素浸液と血漿・アルブミン・

グロブリンによる実験

1) 酸化纖維素浸液に就て

酸化纖維素の血液浸漬による pH 低下と凝固を起す原因となる物質は、過酸化窒素による纖維素の均一的酸化によつて生成された無水グルクソン酸重合体印も Kenyon⁴⁾ の所謂セルロン酸と考えられる。しかし実験に用いた酸化纖維素は単一化合物ではなく、纖維素の第一級アルコール基以外の OH 基の酸化による CHO, COOH 基等を含むものを混じた所謂セルロース酸 (Cellulosic acid) と反応・精製過程に混入する各種金属塩基・灰分等の混合物であると考え、従つて酸化ガーゼ浸液はかなり複雑した内容をもっているが、全体としてその水素イオン濃度がいかに変化するかを実験し、次の結果を得た。

a) 蒸留水 (pH 5.7) による浸液 pH

(i) C_{10-8} (1gm) を蒸留水 10cc に浸すと、pH は浸漬直後 3.2, 5分後 2.8, 20時間後 2.7 になる。

(ii) C_{10-9} (1gm) を蒸留水 10cc に浸し、30分後 pH 2.6~2.7 に低下した浸液をしぼり、残ったガーゼを乾燥し、これを再び蒸留水に浸す実験を繰返しても、浸液 pH の低下は初めと同程度である。

(iii) C_{11-4} , C_{10-6} , C_{10-4} 各 0.5gm を $3.8 \times 0.5cm$ の管に挿入し、これに蒸留水を滴下すると、流出液の pH は初め 3.0 に低下し、漸次上昇して4時間で原液の pH になる。30分間滴下を休止してから、再び滴下する実験を繰返すと、pH 変化は前と同様に経過する。

b) 弱アルカリ溶液 (pH 7.4) による浸液の pH

(i) 弱アルカリに C_{10-4} を浸すと pH は浸漬直後 3.6, 5分後 3.1, 20時間後 2.9 になる。

(ii) 炭酸アンモン溶液、無水炭酸ソーダ溶液に C_{10-8} を浸すと、30分後 pH 3.8, これをしぼつて乾燥し、再び浸漬すると pH 3.8 になる。同様に C_{10-9} を浸漬すると5分後 pH 3.6, 20分後 pH 3.0 に低下するが、纖維状を失ひ崩壊するので、前の様に乾燥浸漬できない。

c) C_{10-6} , 0.5gm を蒸留水 (pH 5.6) 或は重曹水 (pH 7.4) 各 20cc に浸し、1時間後に浸液の可及的全量を採取、これを定量的ため保存し、次いで残った酸化ガーゼに再び前と同量の溶液を注加し、静置する事2時間で再び浸液を採取する。この操作を浸漬時間を倍加しつつ繰返して128時間8回に及ぶと、蒸留水には膨化した纖維状の、重曹水には殆んど無定型になつた少量の物質が残る。

採取した浸液の pH は蒸留水では 2.75~3.80, 重曹水では 3.95~6.80 を示す (第3表)。浸液の還元反応は初めから4回迄にみられ、ミクロキエルダール法で窒素を定量すると、

第3表

$N.5 \times 10^{-3}$ 酸化纖維素 (0.5gm) の浸液 (浸漬時間 128 時間) の pH 変化

原液番号	原液	蒸留水 (pH 5.6) 20cc			重曹水 (pH 7.4) 20cc		
		浸出液			浸出液		
番号		pH	CHO基 (mg)	還元力 (%)	pH	CHO基 (mg)	還元力 (%)
1	1	2.95	3.0×10^{-3}	+	3.95	2.9×10^{-3}	+
2	2	3.15	3.1	±	5.90	3.5	±
3	4	3.81	3.7	±	6.80	3.2	±
4	8	3.20	3.6	+	6.00	3.1	+
5	16	3.50	3.7	—	5.85	3.0	—
6	32	3.70	3.7	—	5.75	3.3	—
7	64	3.30	4.0	—	6.00	5.0	—
8	128	3.20	3.1	—	5.85	5.1	—

アルチン反応 (+) の場合、 $N = 0.0043$
~0.0058mg/dl
同じく (±) の場合、 $N = 0.0014$
~0.0018mg/dl

が認められ、 HNO_3 濃度にして $(1 \sim 4) \times 10^{-3}$ モル程度である。採取した浸液を醸造用酵母によつて処理した後 CHO 基に就て定量 (下注、柿沼氏法) すると、第3表の如くその蒸留水並びに重曹水に於ける濃度は夫々 $3 \sim 4 \times 10^{-3}$ モル、 $3 \sim 5 \times 10^{-3}$ モルとなる。これはセルロン酸に就ては末端の単位分子の末端 CHO 基、酸化・分解途上の CHO 基の総濃度である。纖維素中の CHO 基は非常に敏感で、

アルカリによる崩壊原因となるといわれ、又 CHO 基が各分子の末端にのみ存在するとすれば、CHO 基の多い事は分子の小さい事をあらわす。したがって生成セルロース酸の CHO 基の量は溶解度と密接な関係を示すものと考えられる。

C₁₆₈ は繊維分子中 62.6% の無水グルクロン酸を含むセルロン酸で (Kenyon)、その分子量は平均 $170.76 \times x$ である。C₁₆₈ 0.5gm を 20cc に浸し、 3.6×10^{-3} モルの CHO 基を含む浸出液が得られたが、もしこの CHO 基が各分子の末端にのみ存在するとすれば、それは

$$\frac{3.6 \times 10^{-3} \times 170.76x}{50} = 0.0123x \text{ gm 含まれている。}$$

而して浸漬 C₁₆₈ には尙未溶解部分が残るので、x の値は 5 以下でなければならぬ。この様な低重合度の分子が酸化ガーゼの繊維形態を形成しているとは考えられない。C₁₆₈ 繊維は蒸留水・重曹水を吸収し、蒸溜に次ぐ溶解、酵母処理等により重合度を低下し、更に低分子量のアルデヒド型の物質或はその酸に分解されたものと推定しなければならぬ。

Kenyon 等はセルロン酸は水に不溶であると云うが、Pfeiffer は高酸化度の酸化糖素には水溶性の部分も存在し、酸化糖素は単一な組成のセルロン酸ではなく、その製成過程中的分解産物を含む混合生成物であると云う。又一般に電離性糖素誘導体は酸性溶液中では不安定な事から、pH 5.7 の蒸留水に浸した酸化ガーゼに上記のような現象が起つても不思議はないと思う。

かゝる酸化ガーゼの溶解現象は極めて不均一反応で、その反応時間も長い。酸化ガーゼ平衡水浸漬実験を繰返しても、外観上大した変化がみられないのは、繊維の水和が徐々に行われ、それによつて分解・分散してくるものは比較的小分子量であると思われる。

C₁₁₋₁₈ の平衡水連続浸注実験における滲液の時間的 pH の変化に就て考察すれば、酸化ガーゼの巨視的繊維の表面の水溶性物質が浸注水によつて溶出すると共に、水和した酸化ガーゼのセルロン酸型繊維組織は、自らの電離により陰性荷電の状態になるので、H⁺ イオンを吸着して飽和する。従つて吸着膜の生成を仮定すれば、つゞく浸注液はその飽和

出する。しばらく浸注を中止すると、その間に更に膜部に反応が進行し、水溶性物質が繊維間にある水に溶解してくる。

同様に酸化ガーゼを弱アルカリ溶液中に浸漬しても pH は低下するが、平衡水の場合より少いのは弱酸塩の緩衝作用によると考える。

2) 酸化デキストリンの血漿蛋白凝固性に就て血液に対し、その赤血球を溶血せしめ、血液蛋白を凝固せしめる物質が、酸化糖素浸漬に含まれていることは明らかである。

a) 第 4 表の如く、酸化糖素浸漬・稀硝酸・グルクロン酸・酸化デキストリン、及び後 2 者の混合液は何れも赤血球を溶血せしめるが、凝固を起すのは酸化糖素浸漬、酸化デキストリン、又は酸化デキストリン・グルクロン酸混合液のみである。

第 4 表

試 下 液	赤血球浮遊生動物食液水		
	pH	溶 血	凝 固
酸化糖素浸漬	4.0	+	+
稀 硝 酸	3.0	++	-
グルクロン酸 1% / 46	3.6	+	-
酸化デキストリン 1% / 46	3.0	±	+
酸化デキストリン グルクロン酸	4.6	+	+

第 5 表

試 下 液	血清アルブミン グロブリンの pH 7.4	
	pH	白 濁
酸化糖素浸漬	3.0 4.0	+
酸化デキストリン	3.5	+
酸化デキストリン グルクロン酸	3.6	+
グルクロン酸	3.6	-
稀 硝 酸	3.0	-
濃糖溶液	5.6	-
アルボン酸ソーダ	7.1	-
カルボキシアルブミン 糖素誘導体ナトリウム塩	6.9	-

血に適用した場合の作用機構と転帰について実験的研究を行い、上記の成績を得たので、次の如く総括し結論する。

(1) $C_{12}-18$ を血液に浸すと、暗褐色の粘着性に富む凝塊になった後、ゲラチン状と泥状の部分に別かれ、前者には著しく膨化し、稍々分断された繊維が、後者にはその著しい分断崩壊の像が夫々顕微鏡下にみられる。

血清浸液では、淡黄白色凝塊になった後、絮状濁濁溶液になり、懸液では凝塊状を作らず単に溶解し、何れも僅少の沈澱を残す。後者は未酸化物質或は血清中の多価金属イオンとの生成塩と考えられる。

(2) 酸化ガーゼを稀釈血液に浸すと、黒褐色の凝塊になるが、その周囲の pH は凝塊に近い程低下して略々 2.6 になる。凝塊は周りにゼリー状透明部と白濁部が現われ、漸次溶解する。これに新鮮稀釈血液の追加や凝塊の振盪等の操作を加えると、溶解速度は半減し、臨床所見に一致する。

酸化纖維素の赤血球に及ぼす影響は、生理的食塩水 200 倍稀釈血液に 1 条の繊維を浸し、これを顕微鏡下に観察し、次のように考えられる。即ち酸化纖維素の不均一系溶解生成物質が血球滲透圧をそのドナ効果に基づいて変化せしめ、繊維周囲に溶血・血色素拡散による蛋白濃度の増加を来し、これと反応して凝固粒子を作る。この凝固粒子生成は正常血清に浸した場合の方が著しいので、血色素に特有ではない。しかし正常濃度の血液では、血球の溶血に伴う蛋白濃度の急増と、血色素・血漿蛋白の等電点のずれにより、その凝固反応はあたかもセルロン酸或はセルローズ酸が血色素に親和力があるかの如くみえるのではないかと考える。

(3) 酸化纖維素を蒸留水又は弱アルカリ溶液に浸すと、溶液の pH は夫々 2.7—2.6 に低下するが、浸液と溶液間には緩衝作用が認められる。

この浸液成分は重合度 5 以下のポリグルクロン酸、その他分子末端に CHO 基をもつ分解物を高率に含む酸性物質である。これは酸化纖維素のアルカリ不溶性の他、水溶性物質を多量に含むことを証明している。

(4) 赤血球浮游液に酸化纖維素浸液、酸化デキストリン液、稀硝酸、グルクロン酸を滴下すると溶血が起るが、血液蛋白の凝固反応は前 2 液のみに認められる。

又アルブミン・ γ -グロブリン、又は血漿との沈澱反応は酸化纖維素並びに酸化デキストリンとで起り、澱粉・アルギン酸塩・カルボキシルメタル纖維素塩の各溶液では起らぬ。

尙酸化デキストリン液はアルブミン・ γ -グロブリンを、夫々その等電点より酸側の pH 即ち 4.3 以下及び 5.6 以下で沈澱せしめる。

酸化纖維素浸液でも略々同様の pH 範囲で沈澱を認める。

(5) 血液の水素イオン濃度を血液蛋白の等電点より酸側に上昇せしめ、その膠状粒子の荷電を陽性にして、之に結合し凝固を起させる物質は、酸化纖維素溶解成分中、血液に対し酸化デキストリンと同一性質をもつものと思われる。而してその平均重合度が少くとも 5 以下なので、その繊維凝状をなしていたとは考えられない。おそらく低重合度の分子になつていて溶解するか、溶解されつゝ低重合度になるのであつて、繊維が血液を吸つた時に、これによる凝固反応が起り、膨化の状態にある繊維間に固着して、それが出血点を閉鎖し、創面を外都より圧迫して止血を完了すると考える。

(6) 凝塊は漸次ゲラチン状、泥状化して溶解する。ゲラチン状物質は、構成単位分子の 50% 以下に COOH 基をもつ繊維だけが膨潤の程度に止つて、分離集合したものか、又は一定量の血液吸収によるだけでは、酸化纖維素の溶解をもたらす分子内エステルの変性 (Kanyon) が、物理的理由或は部分的 pH 低下のため、全体にゆきわたらないので、膨潤に止つているものである。

泥状物質は低重合度の部分と血液蛋白との配糖体様結合による凝固物質が、分泌物により軟化したものと考えられる。

両者は耳鼻科的開放創では粘膜又は創傷分泌液の絶えざる浸入によつて時間とともに溶解する。

主要参考文献

- 1) N. N. R. 2) Pfeifer, Krüger: Beiträge

zur Oxydation von Cellulose mit Stickstoffdioxide (1949). 3) 御手洗東: 酸化セルロースの臨床的並びに実験的研究, 臨床外科, 6巻, 10号, 昭26. 4) *Kenyon, Yachel*: The Oxidation of Cellulose by Nitrogen Dioxide; J. Am. Chem. Soc. 64 (1942). 5) *Walter, Seegers, Leonard Dorr*: Oxidized Cellulose and Thrombin: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 56; 72~73, (1944). 6) *Kenyon, Unruh*: Investigation of the Properties of Cellulose oxidized by Nitro Dioxide I, J. Am. Chem. Soc. 64 (1942). II ~IV J. Am. Chem. Soc. 67, (1947). 7) 吉川春壽: 臨床生化学. 8) 内藤多喜夫: 有機試験による分析法. 9) 下沢, 柿沼: メントールグルクロン酸の微量定量, 薬学誌, Vol 63, 昭18. 10) 柿沼三郎: 葡萄糖・グルクロン酸及び複合グルクロン酸微量定量, 第1報 薬学誌, Vol 59, 昭14. 11) *Felix Hassowitz* (広田猛夫訳): 生物物理化学の領域に於ける蛋白, (1950). 12) 水島三一郎: 高分子化学, 昭26. 13) 赤堀四郎:

アミノ酸と蛋白質. 14) 横田一男: 繊維の科学, 15) 荒木綱男: 繊維素化学, 昭27.

本論文の要旨は日本耳鼻咽喉科学会第51回第53回及び第56回総会において発表した。

稿を終るに当り、懇篤なる御指導、御校閲を賜わった黒田教授、切替教授、大石助教授、研究の御指導と便宜を計つて下さった東大分院田久保薬局長、興和化学東京研究所副使川原次長、第2編の組織標本検査に御援助をいただいた東大病理学教室河合清之博士、第3編の高分子化学領域の御指導を賜わった東大工学部応用化学科松崎助教授、生化学領域の御指導を賜わった東大生化学教室平井博士、尙研究上の材料を提供して下さいた興和化学東京研究所に深く感謝致します。

(原稿到着＝昭和30.5.1日—急載)

J. MURASHIMA, M.D.: STUDIES ON THE HEARING OF THE AGED AND ITS RELATIONSHIP TO THE MIDDLE EAR PNEUMATISATION

老人聴力と中耳 Pneumatisation との関係に就ての研究

長崎大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任 後藤敏郎教授)

助手 村 島 二 郎

目 次

第1章 緒 論

第2章 文献的考察

第3章 研究方法

1. Pneumatisation の分類

2. 聴力検査方法

第4章 研究成績

1. 老人の中耳線索に就て

2. 老人気導最小可聴閾値

3. 気導聴力値の分類

4. 老人骨導最小可聴閾値

5. 中耳 Pn. の発育度と老人気導聴力

6. 中耳 Pn. の発育度と老人骨導聴力

7. 中耳 Pn. の発育度と老人耳鼓骨導差

8. 中耳 Pn. の発育度と老人腹音弁別閾値 (D.L. 値)

9. 中耳 Pn. の発育度と老人気導聴力値

第5章 考按及び総括

第6章 結 論

文 献