

論文題目

「膀胱内充填法による急性膀胱腫脹の防止  
に関する実験的研究」

氏名 島 田 翔 明

論文題目

「臍管内充填法による急性臍炎重症化防止  
に関する実験的研究」

氏名 島田和明

## 1. はじめに

急性膵炎の重症化の機序は未だ不明な点が多く、一度重症化すると予後は不良で、1982年から1986年の本邦における重症急性膵炎全国調査によれば、死亡率は30%に及ぶ<sup>1)</sup>。現在治療法としては膵酵素活性の抑制や膵局所の安静を保つ保存的治療、多臓器障害に対する強力な集中治療が行われ、発症後早期の死亡率は改善されてきた。しかし重症化した膵炎の場合一時的に全身状態が改善しても、膵実質壊死部の進展や、後腹膜、周囲臓器への炎症の波及を阻止しえないまま、最終的には膿瘍形成による敗血症、多臓器不全により不幸な転帰をたどることが多い<sup>2) 3) 4)</sup>。そこで直接膵外分泌機能を抑制し、出血壊死部の進展による膵炎重症化を防止する方法を模索した。

prolamine (ETHIBLOC<sup>®</sup>)は膵管内に充填されると膵内分泌機能を保ったまま速やかに膵外分泌機能を抑制し膵実質に線維化を引き起こすことから、慢性膵炎の再発防止や移植膵の

膵液漏出防止に1970年後半より使用されてきた<sup>5) - 11)</sup>。

急性膵炎においても、このprolamineの膵管内充填により膵外分泌機能を抑制し、膵実質に線維化が起きれば、急性膵炎の重症化防止に有効な治療法となる可能性がある。しかし急性膵炎膵に対する膵管内充填法は新しい試みであり治療としての安全性、有用性はまだ十分に検討されていない。今回急性膵炎実験モデルを用いてprolamineを直接膵管内に充填し、急性膵炎の重症化防止に有用であるかどうか検討を加えたので報告する。

## 2. 実験材料と実験方法

### 【急性膵炎の作成】

実験動物は8kgから13kgの雑種成犬を33頭用いて、pentobarbital sodium 25mg/kg体重の静脈麻酔下に開腹した。十二指腸漿膜側にて大膵管を露出し切開、20Gテフロン針を膵左葉に向けて5mm挿入、固定した。10%deoxycholate sodium (DCA) 0.4ml/kgをシリンジポンプ (テモ, STC-523)を用い1.2ml/minにて低圧持続注入し急性膵炎を作成した。(写真1)

### 【急性膵炎に対する prolamine 充填モデル】

上記方法にて急性膵炎を作成しDCA注入終了10分後に、DCAを注入したテフロン針より用手的にゆっくりとprolamine 0.05ml/kg充填した。prolamine (ETHIBLOC<sup>®</sup>, ETHICON, GmbH)はアルコール溶性の蛋白質で、その製剤であるETHIBLOC<sup>®</sup>はprolamineの他に、少量のSodium amidotrizoate tetrahydrate, Oleum Papaveris, Propylene glycolを含有し、レントゲン非透過性の血管塞栓製剤である。

写真2に prolamine 充填直後に摘出した膵の肉眼像と、prolamineの製剤であるETHIBLOC<sup>®</sup>を示した。

【prolamineの膵管内局在の検討】

雑種成犬3頭用いてprolamineの膵管内局在について以下の検索を行った。

①prolamine充填後のレントゲン撮影、および病理組織学的検索(n=2)：

上記方法にて急性膵炎を作成、DCA注入終了10分後に0.05ml/kgのprolamineを手動的に充填した。prolamine充填直後に膵を摘出し、レントゲン撮影を行った。さらに10%ホルマリン固定後、パラフィン切片を作成、hematoxylin-eosin染色、Masson染色を行い光顕的に観察した。

②リビオドール充填後のレントゲン撮影(n=1)：  
：上記方法で急性膵炎を作成し、DCA注入10分後に0.05ml/kgのリビオドールをprolamineの代わりに手動的に注入した。注入直後膵を摘出しレントゲン撮影を行った。

【急性膵炎に対するprolamine充填による治療効果の判定】

急性膵炎のprolamine充填による治療効果を判定するために実験1, 実験2を行った。

①《実験1》prolamine膵管内充填による治療効果についての検討。(n=20)

以下のごとく2群に分け検討を加えた。

prolamine非充填群(n=10): 治療しない対照群で急性膵炎作成後, 大膵管を結紮, 閉腹した。

prolamine充填群(n=10): 急性膵炎作成後, 治療群として上記方法にてprolamineを大膵管内に充填し大膵管を結紮, 閉腹した。

両群とも麻酔覚醒後2日間1000ml/dayの乳酸加リンゲル液を輸液しその後は水分, 固形飼料を与え経過観察した。

(実験1における検索項目)

1) 生存率, 生存期間: 両群について術後30日間の経過観察を行い, 生存率, 生存期間を求めた。

2) 血液生化学検査: 両群とも急性膵炎作成前,

作成後1時間目, 1日目, 3日目, 5日目, 7日目に末梢血採血を行い血清を分離し, アミラーゼ, リパーゼ, クレアチン・ホスホキナーゼ (C P K), アスパルテート・アミノトランスフェラーゼ (G O T), カルシウム (C a), 乳酸脱水素酵素 (L D H), 尿素窒素 (B U N), クレアチニン (C r) を測定した。アミラーゼはCl-PNP-G<sup>7</sup> 酵素法, リパーゼはUV Rate法, C P K, G O T, L D HはUV法, B U NはウレアーゼUV法, C rはアルカリピクリン酸法, C aはOCPC法にて測定した。

3) 病理組織学的所見: 経過観察中に死亡した犬は剖検を行い, 生存しえた犬に対しては30日後に犠牲剖検した。剖検では脾を採取し10%ホルマリンに固定しパラフィン切片を作成, hematoxylin-eosin染色, Masson染色を行い光顕的に観察した。

②《実験2》: prolamine脾管内充填後48時間後の治療効果についての検討 (n=10)。



実験1と同様にprolamine非充填群 (n=5),  
prolamine充填群 (n=5) の2群に分けた。両  
群間とも術後2日間, 1000ml/dayの乳酸加リン  
ゲル液の輸液を行い, 48時間後に全例犠牲剖  
検し以下の検索項目について検討を加えた。

(実験2における検索項目)

- 1) 腹水中のアミラーゼ, リパーゼ, トリプシン  
様酵素活性値の測定, 腹水量の測定:  
prolamine充填群, prolamine非充填群ともに全  
身麻酔下に再開腹し, 腹水を採取しアミラー  
ゼ, リパーゼ, トリプシン様酵素活性値を測  
定した。アミラーゼ, リパーゼは末梢血と同様  
の方法で, トリプシン様酵素活性値は酵素基  
質法で測定した。また腹水は全量採取し腹水  
量を測定し体重当りの腹水量を算出した。
- 2) 48時間後の犠牲剖検脾の病理組織学的検討  
: 1)の腹水採取後すぐに脾を摘出した。  
prolamine充填群, prolamine非充填群ともに  
肉眼的に観察した後, 10%ホルマリン固定を行  
い, 各々1頭ずつ脾左葉の脾臓側より2cm毎に

パラフィン切片を4片作成し、hematoxylin-eosin染色、Masson染色を行い光顕的に観察した。

3) 出血壊死部面積 / 脾断面積比の算出：  
脾左葉脾臓側から2cm毎に切り出した4切片を用いルーベ像を作成しデジタイザー(KD3200: GRAPHTEC CORP.)にて出血壊死部面積及び脾断面積を求め、出血壊死部面積 / 脾断面積比を算出した。prolamine充填群(n=5)、prolamine非充填群(n=5)について各20切片の出血壊死部面積 / 脾断面積比の平均値を求め両群間について比較検討した。

#### 【統計処理】

統計学的数値は平均値±標準偏差にて表し、生存率はz検定にて検定し、他の項目はStudent-t検定にて $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

### 3. 実験結果

【prolamineの膵管内局在】

① prolamine充填後のレントゲン撮影, および病理組織学的検索(n=2):

急性膵炎作成後, 10分後に prolamineを0.05 ml/kg充填し膵を摘出し撮影したレントゲン像である。大膵管はほぼ均一に造影されたがその2次分枝や小膵管は良好に造影されなかった。(写真3)しかし組織像では主膵管内から末梢膵管枝まで prolamineが充填されているのが観察された, prolamine充填後の膵は著明に腫脹し, 点状の出血壊死が認められた。組織学的には膵右葉を中心として強い浮腫が認められ, 膵管周囲, 小葉片縁に出血壊死が認められた。(写真4)

② リビオドール充填後のレントゲン撮影(n=1): prolamineと同量のリビオドールを同じ条件で充填した摘出膵のレントゲン像では末梢膵管枝までリビオドールが到達していた。(写真5)

【急性肺炎に対する prolamine 充填による治療効果の判定】

実験 1, 実験 2 について以下の結果が得られた。

① 《実験 1》の検索項目の結果

1) 生存期間, 及び生存率 (図 1) :

prolamine 非充填群は術後 2 日目に 3 頭, 術後 3 日目に 2 頭, 術後 4 日目に 3 頭, 術後 5 日目に 1 頭, 術後 8 日目に 1 頭と 8 日目までに 10 頭すべて死亡した。prolamine 非充填群の 50% 生存率は 3 日であった。一方 prolamine 充填群では 1 週間以内の早期に死亡したのは, 術後 2 日目に 1 頭, 術後 6 日目に 1 頭, 術後 7 日目に 1 頭と 3 頭のみであった。また 8 日目に 1 頭, 14 日目, 15 日目に 1 頭ずつ死亡した。30 日間生存した犬は 4 頭であった。4 日目の生存率は prolamine 非充填群 20%, prolamine 充填群 90% であり 5% の危険率で有意差が認められた。5 日目以降は prolamine 非充填群に比べ prolamine 充填群が 0.1% の危険率で有意に生存率が高く, 生存期

間の延長が認められた。

2) 血液生化学検査 :

(1) アミラーゼ値 (図 2-A) ; アミラーゼ値の推移は両群ともに3日目を最高値として, prolamine非充填群  $9704 \pm 2455$  IU/l, prolamine充填群  $12034 \pm 6372$  IU/lと高値を示し以後減少した。prolamine充填群では術後1時間目, 術後1日目においてprolamine非充填群より低値であり術後1時間目では充填群  $2458 \pm 1223$  IU/l, 非充填群  $3893 \pm 1210$  IU/lと危険率5%にて充填群において低値であった。3日目以降は充填群の方が高値を示す傾向にあったが, 有意差はなかった。

(2) リパーゼ値 (図 2-B) ; prolamine充填群は術後1日目に  $1035 \pm 449$  IU/lと最高値をとり以後減少した。prolamine非充填群では術後3日目に  $1264 \pm 582$  IU/lと最高値をとり同様に減少した。有意差はないがprolamine充填群のほうが低値の傾向にあった。

(3) C P K 値 (図 2-C) ; 両群ともに術後1日目

に最高値となり prolamine 充填群  $2711 \pm 1225$  IU/l, prolamine 非充填群  $9548 \pm 11164$  IU/l であった。非充填群にて術後1日目に1万以上の異常高値を示すものが3頭見られたが、各測定値にばらつきが多かった。充填群が低値をとる傾向は見られたが両群間に有意差はなかった。

(4) G O T 値 (図 2-D) ; 両群ともに術後1日目に最高値となった。prolamine 充填群では術後1日目,  $162 \pm 22$  IU/l, 術後3日目,  $67 \pm 22$  IU/l, prolamine 非充填群ではそれぞれ  $360 \pm 214$  IU/l,  $194 \pm 86$  IU/l で危険率 5% にて prolamine 充填群の方が有意に低値を示した。両群ともに7日目には術前値近くまで低下した。

(5) L D H 値 (図 2-E) ; 数値全体にばらつきがあり、術後両群とも上昇するものの、一定の傾向は見られなかった。

(6) C a 値 (図 2-F) ; 術後1日目に prolamine 充填群  $8.0 \pm 0.6$  mg/dl, prolamine 非充填群  $8.1 \pm 0.4$  mg/dl と両群ともに低値を示したが有

意差は見られなかった。prolamine充填群は7日目には $9.5 \pm 0.7$ mg/dlと術前値に復した。(7)BUN値, Cr値(図2-G,H);prolamine非充填群にて術後1日目にBUN56.3mg/dl, Cr3.8mg/dl,prolamine充填群にて術後1日目にBUN55.3mg/dl, Cr2.4mg/dlと上昇し腎機能が悪化した犬が2頭見られたが他には異常値を示した犬はなかった。両群間に有意差は認められなかった。

### 3)病理組織学的所見:

(肉眼的所見)prolamine非充填群にて死亡し剖検した全例に中等量から多量の血性腹水がみられ, 脾実質には左葉を中心に出血壊死が著明であった。脾右葉は出血壊死は軽度で著明な浮腫が認められた。術後5日目と8日目に死亡した2頭には脾周囲に膿瘍の形成が見られた。全例とも小腸腸間膜, 小腸, 大腸への著明な炎症の波及が認められた。肉眼的には明らかに脾左葉を中心とした出血性壊死性脾炎であった。

一方 prolamine 充填群において、術後2日目の早期に死亡した犬は血性腹水は中等量で、出血壊死は脾左葉に比較的限局し部分的に認められた。また脾右葉には著明な浮腫が認められた。prolamine 充填群で術後6日目、7日目、8日目に死亡した犬では腹水は少量で周囲組織への癒着はみられたが、明かな膿瘍は存在しなかった。脾左葉には出血壊死が部分的に認められ脾全体には浮腫は認められたが術後2日目に死亡した犬に比べその変化は軽度であった。prolamine 充填群14日目、15日目に死亡した犬には腹水は認められず脾は周囲の小腸、小腸腸間膜と癒着していた。また脾実質に出血壊死や浮腫性の変化は認められず線維性に萎縮していた。prolamine 充填群の30日目に犠牲剖検した4頭では腹水はなく周囲臓器と強固な癒着が認められた。prolamine 充填群30日目に犠牲剖検し摘出した脾の肉眼像であるが脾は萎縮し、特に脾左葉は痕跡程度であったが、脾右葉は比較的脾実質が保たれていた。



(写真6)

(組織学的所見) prolamine非充填群の脾組織像は脾左葉を中心とした出血壊死であり、出血壊死が軽度な部分では著明な炎症細胞の浸潤と小葉内腺房細胞の脱落が認められた。脾実質内に肉芽組織、間質の線維化は認められず、組織学的にも脾左葉を中心とした出血性壊死性脾炎であった。prolamine非充填群で3日目に死亡した犬の脾組織像では、脾実質内に著明な出血壊死が認められ、脾実質が保たれた部分においても細胞間解離、細胞の変性、脱落が観察された。(写真7) prolamine非充填群の5日目に死亡した犬の脾組織像では、脾管上皮は脱落し脾管内には出血の所見が認められた。脾管周囲の脾小葉は分断され著明な浮腫を伴い脾実質の出血、腺房細胞の変性が認められた。(写真8)

一方 prolamine充填群2日目に死亡した犬の組織像では出血壊死の変化、細胞の脱落変性および著明な炎症細胞の浸潤像が認められた

が、prolamine非充填群とくらべ軽度であった。prolamine充填後6日目、7日目、8日目に死亡した犬は出血壊死の部分と細胞浸潤の著明な部分、間質の線維化が見られる部分とが混在していた。膵管内には均一無構造なprolamineが充填されていた。術後8日目に死亡した犬の組織像であるが、出血壊死、腺房細胞の変性、腺房細胞の脱落した部位、間質への炎症細胞の浸潤、小葉内の膠原線維の増生、結合組織により分断された膵実質の部位が混在していた。(写真9)

prolamine充填後14日目と15日目に死亡した犬は出血壊死や腺房細胞の脱落は認められず、炎症性細胞の浸潤と膵線維化の像を呈していた。術後14日目に死亡した犬の膵組織像では、小葉構造は膠原線維の増生により分断され炎症細胞の浸潤が間質を中心に認められた。膵管内にはprolamine充填像が一部均一無構造に観察された。(写真10) prolamine充填群の術後30日目に犠牲剖検した4頭では膵左葉を中

心に著明な線維化が認められたものの脾右葉の1部に比較的脾組織の保たれた部分もあった。prolamine充填群で30日後に犠牲剖検した犬の組織像では、脾左葉の部分では著明に増生した結合組織に小葉構造は分断され脾腺房細胞が島状に存在した。(写真11) 炎症細胞の浸潤は軽度で脾管内にprolamineの充填像は観察されなかった。ランゲルハンス氏島が結合組織にて分断された脾実質内に保たれて存在していた。(写真12)

実験1におけるprolamine非充填群、およびprolamine充填群について、浮腫、出血、壊死、細胞浸潤、肉芽形成、線維化について検討しまとめた。(表1) prolamine非充填群では全例に浮腫、出血、壊死、細胞浸潤が認められ早期に死亡した犬ほどその程度は高度であった。線維化は術後5日目、8日目に死亡した犬に一部認められた。prolamine充填群では術後8日目までに死亡した犬では、浮腫、出血、壊死は認められたが、prolamine非充填群に比

較して軽度であった。14日目以降に死亡した犬は、浮腫、出血、壊死はほとんど認められなくなり、肉芽、線維化の所見が中心であった。

②《実験2》の検索項目の結果

1) 体重当りの腹水量，腹水中のアミラーゼ，リパーゼ，トリプシン様酵素活性値の測定：

(1) 腹水量 (図3-A) ; prolamine充填群では  $22 \pm 6 \text{ ml/kg}$ , prolamine非充填群は  $39 \pm 7 \text{ ml/kg}$  であり prolamine充填群の方が危険率1%にて有意に低値であった。

(2) 腹水中のアミラーゼ値 (図3-B) ;

prolamine充填群では  $46642 \pm 31995 \text{ IU/l}$ ,

prolamine非充填群  $35694 \pm 23484 \text{ IU/l}$  で

prolamine充填群の方がやや高値を示したが有意差は認められなかった。

(3) 腹水中のリパーゼ値 (図3-C) ; prolamine

充填群では  $6700 \pm 863 \text{ IU/l}$ , prolamine非充填群

$8620 \pm 6842 \text{ IU/l}$  とやや prolamine充填群が低値であったがばらつきが多く有意差は認められ

なかった。

(4)腹水中のトリプシン様酵素活性値(図3-D)  
; prolamine充填群では最高値6.2  
nmol/min/ml,prolamine非充填群では最高値  
26.1nmol/min/mlであったが, 両群とも低値を  
示した症例が多かった。

2)48時間後の犠牲剖検時の病理組織学的検討。  
(肉眼的所見)prolamine非充填群では腹腔内に  
多量の血性腹水が認められ, 周囲組織に著  
明な炎症の波及があった。(写真13) 脾左葉  
の出血壊死部は広範にわたり脾右葉は浮腫性  
の変化が中心であった。prolamine非充填群の  
摘出脾の肉眼像であるが, 脾左葉はほぼ全体  
が出血壊死により黒色に変化し正常な部分は  
認められなかった。脾右葉にも一部出血壊死  
部が認められたが浮腫性の変化が中心であっ  
た。(写真14) 一方prolamine充填群でも中  
等量の血性腹水とともに周囲に炎症の波及が  
認められたものの, prolamine非充填群と比べ  
これらの変化は軽度であった。脾左葉の出血

壊死部の範囲は比較的限局化し浮腫性の変化が中心であった。ただし脾右葉はprolamine非充填群と同様に浮腫性変化を起こしていた。

(写真15)

(組織学的所見) prolamine非充填群は脾左葉の脾臓側から2,4,6,8cmにおける各切片において広範な出血壊死像が認められ、脾実質が残されている部分は脾実質辺縁の狭い範囲に限られ細胞間遊離や細胞の脱落が認められた。

(写真16) prolamine非充填群のルーベ像は、いずれの切片においても広範囲な出血壊死像が認められとくに脾臓側の切片において出血壊死の程度は著明であった。脾実質は辺縁の一部を残し主脾管周囲を含めほとんどの部位が出血壊死で占められていた。(写真17)

prolamine充填群ではどの切片でも出血壊死部は主脾管周囲より離れた脾実質に散在性に存在し、全体としては浮腫性の変化が中心であった。脾実質の腺房細胞には細胞間解離や脱落像が所々認められ、間質は著明に膨化し

ていた。しかし脾実質が出血壊死に陥っている部分は小範囲で末梢脾管枝に相当する脾小葉内に限局し、一部では間質まで出血壊死が及んでいる部位も認められた。(写真18)

またprolamine充填群では脾被膜下の脾実質辺縁部では正常脾組織に近い部位も認められた。prolamineの充填状況は主脾管から末梢枝まで充填されていた。prolamine充填群の各切片のルーベ像では、著明な浮腫性の変化を中心として、出血壊死部は主脾管周囲には認められず末梢脾管部位に相当する脾実質小葉辺縁に部分的に散在していた。(写真19)

実験2において48時間後に犠牲剖検したprolamine非充填群、prolamine充填群全頭について浮腫、出血、壊死について検討した。更に、出血壊死部面積/脾断面積比、腹水量をまとめた。(表2) prolamine非充填群では高度な汎小葉性の出血壊死であり、prolamine充填群では比較的軽度の、小葉辺縁性の出血壊死を伴う浮腫性変化が中心であった。

3) 出血壊死部面積 / 臍断面積の比の算出：  
prolamine 充填群 (20 切片) の出血壊死部面積 / 臍断面積比は  $11.0 \pm 5.2\%$ 、prolamine 非充填群 (20 切片) では  $66.9 \pm 11.6\%$  であった。  
prolamine 充填群において危険率 1% で有意に出血壊死部面積 / 臍断面積比は低値であった。  
(図 4)



#### 4. 考察

急性膵炎の治療について画像診断装置の進歩, 膵酵素阻害剤を中心とした一般保存療法, 強力な全身管理, 外科的ドレナージ療法により発症早期の治療成績は向上してきた。しかしひとたび膵実質が広範囲な壊死に陥った重症な症例では細菌感染による膿瘍形成のため敗血症, 多臓器不全に至り, 最終的には不幸な転帰をたどることが多い<sup>2) 3) 4)</sup>。最近では peritoneal lavage<sup>4) 12)</sup>, open drainage<sup>13) 14)</sup>, necrosectomy<sup>15) 16)</sup>, による壊死物質や膿瘍の排除が積極的に行われるようになってきたが, 膵壊死の進展を食い止めるものではない, そこで膵炎発症後いかに膵実質壊死部の進展を抑え, 膵周囲への炎症波及の鎮静化をはかることが重要な課題と思われる。膵局所へのアプローチとして歴史的には Watts<sup>17)</sup> が重症膵炎に膵全摘を施行して以来, 根治的な膵炎治療として広範囲な膵切除が施行されてきたが, 過大な侵襲のためか良好な治療成

績は得られなかった<sup>18)</sup>。また膵酵素阻害剤の経静脈的投与では膵実質における十分な組織濃度が得られず膵炎の進展を防止することは困難であるとの報告もあり<sup>19) 20)</sup>、局所療法として直接膵管内への注入治療や膵栄養動脈への動注療法が実験的にも検討され、効果的な膵炎進展の防止策として期待されている<sup>21) 22) 23)</sup>。このように重症膵炎治療の条件としては、侵襲が少なく、効率よく膵外分泌機能を抑制し膵自己消化の悪循環を絶つ膵局所への治療方法を確立することが重要であり、今回急性膵炎の新しい治療法としてprolamine (ETHIBLOC<sup>®</sup>)による膵管内充填法を試みた。

このprolamineは黄茶色、粘稠なアミノ酸アルコール溶液で水分と接触し数分間で硬化、固形化する。生体内で硬化した後は白血球の貪食作用にて数週間のうちに吸収される。またprolamine自体レントゲン非透過性で、硬化後数日間にはレントゲン非透過性を有している。犬の正常膵においてprolamineが膵管内に大量

に充填されると、充填直後は脾全体が浮腫となるが出血壊死などの重篤な変化を示さず、5日目には炎症はおさまり脾実質は器質化し、2週間後には脾全体が萎縮硬化し外分泌機能を低下させてしまう。充填された prolamine は2週間後には吸収され、ランゲルハンス氏島は線維化した脾実質内に保たれる<sup>6)8)</sup>。今回予備実験として、犬正常脾、および軽度急性脾炎脾に prolamine を充填し肉眼的、組織学的観察を行ったが、出血性壊死性脾炎にいたることなく、浮腫性変化にとどまり、2週間目には脾は萎縮、線維化を起こしていた。このような結果から正常脾に対して prolamine を充填しても重症脾炎を惹起することがないことを前提として、急性脾炎に対する prolamine の充填による治療効果を期待した。

こうした実験的研究を背景に欧州を中心として臨床の場において1970年代後半から慢性脾炎の再発防止<sup>7)8)9)</sup>、移植脾の外分泌機能抑制<sup>10)11)</sup>のために使用されており、慢性脾

炎腫，正常膵に対する充填については安全性も高い，また問題となるのは prolamine 充填後の膵内分泌機能であるが，Gooszenら<sup>24)</sup>の犬の正常膵に prolamine を充填した実験では8頭中3頭が糖尿状態になったと報告している。また Höhnkeら<sup>11)</sup>によると prolamine 充填法による部分膵移植後の経過観察症例，34症例中71%は100g経口糖負荷試験は正常であったと報告している。このように移植膵や慢性膵炎の prolamine 膵管内充填では膵内分泌機能を比較的保ちながら，重篤な膵炎を起こさずに膵外分泌機能の抑制が可能であるとされている。

重症急性膵炎に有効な治療がない現在，急性膵炎膵に対して，prolamine の膵管内充填による膵局所への直接治療について，臨床応用を踏まえ，安全性と有効性を検討する意義は高いと考えられる。

今回実験急性膵炎のモデル選択に当たり，prolamine の効果判定には，一定の重症度の膵炎ができること，さらに致死率の高い出血性

壊死性脾炎が作成できることが重要な条件と考へた。そのために脾炎惹起物質を一定の量を定流量で注入することにより、安定した脾炎の作成が可能な脾管内注入法、また注入物質は出血壊死性脾炎を作成しうるDCAを選択した<sup>25)26)</sup>。10%DCA 0.2ml/kgによる脾炎の50%生存率は1日という報告もあるが<sup>26)</sup>、今回の検討ではDCA濃度10%、総注入量0.4ml/kg、注入流量0.2ml/minとしたところ、10頭すべてが術後8日以内に死亡し、50%生存率は3日であったことから安定した重症脾炎が作成されたと考へられた。

次に治療開始時期の問題について述べる。DCA注入終了後10分後の脾炎は脾全体が著明な浮腫像を呈し脾左葉を中心として斑状に出血壊死が点在し、脾表面からは腹水がしみだした。このように急性脾炎の脾管内注入法モデルにおける10分後の脾炎の状態は広範囲な壊死には至っていないものの、治療を開始すべき重症急性脾炎であると考えた。Lankishら<sup>27)</sup>によ

れば、ラットにおける sodium taurocholate 膵管内注入急性膵炎では注入後5分後に重症膵炎は完成されており、治療効果を判定する場合注入後5分後に治療を開始しても差し支えないと述べている。また Torinoら<sup>28)</sup>は calcium chloride 膵管内注入膵炎を作成し、20分後、6時間後、12時間後に prolamine を充填し生存率を比較したが各群について有意差はなかったと報告している。いずれにせよ広範な出血壊死病変が完成される前に prolamine を充填し治療を開始しなければならないと考えられる。このような観点から、今回は DCA 注入終了後10分後に prolamine を充填し治療効果を検討した。

prolamine の注入量であるが、今回の実験では用手的に 0.05ml/kg を注入した。Estourgie ら<sup>29)</sup>は 7.4kg から 12.9kg のビークル犬に 1.5ml の prolamine を注入、Cavuoti<sup>30)</sup>らは 1.8kg から 4.0kg の opossum に 0.6ml から 0.7ml の prolamine 注入、Torino ら<sup>28)</sup>は 14kg から 17kg の雑種成犬に 6ml の prolamine を注入し実験急性

肺炎の治療を評価している。しかし注入量の決定の根拠は希薄で十分な充填という立場で可能な限り注入したと思われる。今回の検討では0.05ml/kgのprolamine注入量でも組織学的に末梢肺管内にまでHE染色によりエオジン好性に染まるprolamineが観察された。また0.05ml/kgのリビトールを同じ条件で注入しレントゲンに撮影すると末梢肺管まで造影された。以上より今回選択した注入量は少量であったが十分な充填効果が期待されると思われた。

このような重症急性肺炎モデルを用いて生存期間の面から有効性を検討すると、prolamineを0.05ml/kg、用手的に大肺管内に充填したprolamine充填群は未治療のprolamine非充填群にくらべ有意に生存期間の延長が認められ、肺炎治療に有効であることが示唆された。prolamineの肺管内充填による急性肺炎治療の実験的検討では実験動物、肺炎作成方法、注入量、注入時期の違いこそあるが生存期間に関してはprolamine充填により有

意に延長するという報告はなされている  
28) 29) 30)。Torino<sup>28)</sup>らは prolamine非充填群  
5頭が48時間以内に100%死亡したのに対し、  
急性膵炎作成後20分後における prolamine充填  
群12頭の死亡率は16.6%と報告している。  
Estourgieら<sup>29)</sup>は prolamine非充填群5頭が8日  
以内に4頭死亡したのに対し、prolamine充填群  
は5頭中4頭が42日以上生存したと報告した。  
また Cavuotiら<sup>30)</sup>は opossumを用いた実験で  
prolamine非充填群9頭が2週間以内に死亡した  
のに対し、prolamine充填群7頭は2週間以上生  
存したと報告している。

生化学検査による検討では prolamine非充填  
群は術直後よりアミラーゼ、リパーゼ、G O  
T、C P K、L D Hの著明な上昇が認められ  
急性重症膵炎の病態を反映しているものと考  
えられたが、高値のまま早期に死亡する犬が  
多く、経過を追うことはできなかった。一方  
prolamine充填群では術後1,3日目にアミラー  
ゼ、リパーゼ、G O T、C P K、L D Hは著



明に増加したが1週間後には前値近くまで回復し、脾自体の炎症の程度を経時的に反映したものと思われた。Caに関しては両群ともに大きな変動は認められず、急性脾炎の重症度を評価する指標となり得なかった。BUN, Crに関しては腎機能障害を示唆する値がprolamine非充填群、充填群に1頭ずつ認められただけであった。アミラーゼに関してはprolamineを犬の正常脾に脾管内充填すると著明に上昇するが、今回の実験ではむしろprolamine充填群はprolamine非充填群に比べ低値をとる傾向にあり術後1時間目ではprolamine充填群において有意に低値であった。アミラーゼは脾局所の重症度は反映しないとの報告もあるが<sup>31) 32)</sup>、prolamine充填直後においては急性脾炎の重症化を抑制している可能性が示唆された。生化学検査の検討ではprolamineの治療効果を判定することはできなかったが、prolamine充填群はprolamine非充填群に比べ検査値が悪化することはなかった。

病理組織学的所見では prolamine非充填群の剖検所見は出血性壊死性睥炎の所見であったが、prolamine充填群で14日以上生存し剖検した犬は著明な出血壊死の所見はなく腹水も消失し強固な癒着の中に線維化を起こしていた。また30日目に犠牲剖検した犬の組織的検索ではランゲルハンス島は睥実質内に散見され、内分泌機能は比較的保たれていた可能性があった。いずれにせよ犠牲剖検した prolamine充填群では睥実質は著明に萎縮し睥外分泌機能が抑制され、急性重症睥炎の極期を乗り越えたことを示唆するものであった。

今までの報告<sup>28)29)30)</sup>では生存期間の延長を認めているものの、急性重症睥炎の経過中に prolamineの睥管内充填が睥炎睥に対して病理組織学的にどのような変化を起こすのかは報告はされていない。また今まで治療群と未治療群の両群に関して同時期の比較検討が行われていないため、生存期間が延長する病理組織学的背景が不明瞭であった。そこで実験

2において重症急性肺炎極期と思われる48時間後に両群の犠牲剖検を行い病理組織学的に比較検討した。この比較において肉眼的に明らかにprolamine充填群の方がprolamine非充填群に比べ出血壊死に陥った範囲が狭く、肺全体として浮腫性変化が中心であった。客観的な出血壊死部の面積算出によっても有意にprolamine充填群の方がprolamine非充填群に比べ出血壊死部が狭い範囲に抑えられていた。またprolamine充填群においては出血壊死部が肺管周囲には認められなかったことから、充填肺管近傍での肺実質の出血壊死が抑制された可能性があった。これは肺管周囲における肺酵素逸脱による悪循環をprolamineの肺管内充填により絶ち、浮腫性肺炎の段階で肺炎重症化の進展を防止した可能性が考えられた。腹水中のアミラーゼ、リパーゼ、トリプシン様活性物質の測定は両群間において有意差は認められず組織学的な重症度と相関していたとは思われなかった。しかし体重当たりの腹水

量に関して出血壊死部の広範な prolamine 非充填群において有意に増加しており脾周囲への炎症の波及が prolamine 充填群より広範囲に波及しているものと考えられた<sup>33)</sup>。

以上より実験脾炎においては prolamine 脾管内充填は急性脾炎の重症化防止に有用であると考えられた。しかし臨床応用に関する展望について考察を加えるといくつかの問題点がある。急性脾炎自体軽症例から重症例まで様々な病態を呈し、診断が確定した時点で致命的な重症脾炎に発展する症例を早期に選別する事が困難である。そこで集中治療下に厳重な経過観察をしながら広範囲な脾壊死に陥る可能性のある症例にのみ、prolamine 充填の対象となる可能性がある。また既に広範囲な脾壊死に進展した症例は対象とはなり得ない。

prolamine の充填方法であるが、内視鏡を用いて充填できれば侵襲が少なく安全に施行できる可能性があるし、ある程度周囲に炎症が波及した症例では開腹し経十二指腸的に充填

し腹腔ドレナージを合わせて行う事も可能である。しかしいずれにせよ充填後の脾組織は著明に萎縮し外分泌機能は低下し、内分泌機能も障害される事から慎重な適応の選択が必要である。

今回の急性脾炎実験モデルでは prolamine の脾管内充填法は重症化防止について有用であるとの結果となったが、急性脾炎重症化の機序について必ずしも明らかになっていないこともあり、その機序の同定は困難である。ただ Reber ら<sup>34) 35)</sup>は胆汁酸の脾管内逆流による脾管透過性の亢進が急性脾炎の発症因子と述べているように、今回の実験においても DCA の脾管内注入により脾管の透過性亢進、あるいは物理的破綻が起こり、脾管内腔から DCA 及び活性化された酵素が脾実質にいたり、次々と悪循環をおこし広範な出血壊死に進展し重症化した可能性がある。そこで prolamine をゆっくりと脾管内に充填し満たしてしまえば、急性脾炎重症化の初期の段階で持続的な DCA の浸

透と膵酵素の接触を、膵管レベルにおいて充填という物理的な手段で遮断し、次々に起こる酵素活性の悪循環を断ち切ることができたのかもしれない。また充分末梢膵管まで prolamineがおよべば、DCA注入により一度破壊された膵管上皮の protective barrierとしての役割を充填剤が演じている可能性もある。prolamine充填群の48時間後の組織像で、広範な出血壊死にいたらず巣状出血壊死を伴う浮腫性変化であったことは膵炎発症後初期の段階で充填により膵炎の進展が停止したことを示唆している。そして膵管内に充填物質が充満しているため膵組織は徐々に線維化をおこし、萎縮硬化したものと考えられた。いずれにせよ急性膵炎膵の膵管内に物質を充填することは、膵管内圧が上昇し、膵管構造を破壊するために膵炎をより重症化する可能性が高いと思われたが、膵管内を充填物質で充満することにより、むしろ充填剤が膵管内において物理的な protective barrierとして働き、

腓醇素逸脱による悪循環を絶ち、急性腓炎の重症化防止に有用であったと考えられた。

今後安全性を含め、更に詳細な検討が必要ではあるが、充填という簡便な方法で急性腓炎の重症化が防止できれば、新しい腓炎の治療法として期待できる可能性があると思われた。

## 5. 結語

DCAを用いた急性肺炎実験モデルにおいて、prolamineを充填しその肺炎重症化の抑制効果について検討し以下の結論を得た。

① 急性肺炎実験モデルにおいて prolamine 0.05ml/kgの肺管内充填により、生存期間の延長が認められた。

② prolamine肺管内充填により、急性肺炎肺に著明な線維化がおこり、肺は著明に萎縮硬化した。組織学的にはランゲルハンス氏島は保たれていた。

③ 48時間後の病理学的所見では prolamine 0.05ml/kgの肺管内充填により肺実質の出血壊死範囲は有意に抑制されていた。

prolamine充填群では浮腫性変化が主体で、肺実質小葉辺縁に出血壊死が認められた。

④ 48時間後の prolamine充填群の体重当たり腹水量は prolamine非充填群のそれより少量で、広範囲な炎症の波及が抑制された可能性があると思われた。



以上より prolamine の膵管内充填は膵実質における出血壊死の広範な進展を抑制することにより、急性膵炎の重症化防止に有用であると思われた。

- 1) 山本正博, 齊藤洋一: 全国集計の面より見た重症急性膵炎. 胆と膵, 9: 1669-1683, 1988.
- 2) 水本龍二, 伊佐地秀司, 佐藤芳郎: 急性膵炎と multiple organ failure. 胆と膵, 5: 309-316, 1984.
- 3) 齊藤洋一, 山本正博: 急性膵炎の臨床診断基準と本邦臨床統計. 日本臨牀, 48: 61-68, 1990.
- 4) Ranson, J.H.C., Spencer, F.C.: The role of peritoneal lavage in severe acute pancreatitis. Ann. Surg., 187: 565-575, 1978.
- 5) Little, J.M., Lauer, C., and Hogg, J.: Pancreatic duct obstruction with an acrylate glue: A new method for producing pancreatic exocrine atrophy. Surgery, 81: 243-249, 1977.
- 6) Gebhardt, Ch., Stolte, M.: Die Ausschaltung des exkretorischen

Pankreasparenchyms durch intraductale  
Injektion einer schnell härtenden  
Aminosäurenlösung. Chirurg, 49:  
428-430, 1978.

- 7) Gall, F.P., Gebhardt, Ch.: Ein neues  
Konzept in der Chirurgie der  
chronischen Pankreatitis. Dtsch. med.  
Wschr., 104: 1003-1006, 1979.
- 8) Gall, F.P., Gebhardt, Ch., Zirngibl, H.  
: Chronic Pancreatitis-Results in 116  
Consecutive, Partial  
Duodenopancreatectomies Combined with  
Pancreatic Duct Occlusion.  
Hepato-gastroenterol., 29: 115-119,  
1982.
- 9) Pap, A., Flautner, L., Tihanyi, T.,  
Papp, J., Szécsény, A., and Varró, V.:  
Pancreatic Function after Endoscopic  
and Surgical Occlusion of the  
Pancreatic Duct in Patients with

Chronic Pancreatitis. Endoscopy, 17:  
60-63, 1985.

- 10) Land, W., Gebhardt, Ch., Gall, F.P.,  
Weitz, H., Gokel, M.J., and Stole, M.  
: Pancreatic Duct Obstruction with  
Prolamine Solution. Transplant. Proc.,  
12: 72-75, 1980.
- 11) Höhnke, C., Illner, W.D.,  
Abendroth, D., Schleibner, S.,  
Landgraf, R., and Land, W.:  
Seven-Year Experience in Clinical  
Pancreatic Transplantation Using Duct  
Occlusion Technique. Transplant. Proc.,  
21: 2862-2863, 1989.
- 12) Wall, A.J.: Peritoneal dialysis in  
the treatment of severe acute  
pancreatitis. Med. J. Austr., 2:  
281-283, 1965.
- 13) Bradley, E.L. III: Management of  
infected pancreatic necrosis by open

- drainage. Ann. Surg., 206: 542-550,  
1987.
- 14) Pemberton, J. H., Becker, J.M.,  
Dozois, R.R., Nagorney, D.M.,  
Ilstrup, D. and Remine, W.M.:  
Controlled open lesser sac drainage  
for pancreatic abscess. Ann. Surg.,  
203: 600-604, 1986.
- 15) Hollander, L.F., Meyer, C., Marrie, A.,  
Costa, J.S.E., Castellanos, J.G.:  
Role of surgery in the management of  
acute pancreatitis. World. J. Surg.,  
5: 361-368, 1981.
- 16) Berger, H.G., Buchler, M., Bittner, R.,  
Block, S., Nevalainen, T., and  
Roscher, R.: Necrosectomy and  
postoperative local lavage in  
necrotizing pancreatitis. Br. J. Surg.,  
75: 207-212, 1988.
- 17) Watts, G.T.: Total pancreatectomy for

- fulminant pancreatitis. Lancet. II :  
384, 1963.
- 18) Hollander, L.F., Meyer, C.,  
Keller, D.: Planned operations for  
necrotizing pancreatitis: The  
continental experience. In:  
Howard, J.M., Jordan, G.L.,  
Reber, H.A. (eds) Surgical diseases  
of the pancreas. 450-460,  
Lea & Febiger, Philadelphia, 1987.
- 19) Hermann, R.E., Knowles, R.C.: Lethal  
factors and response to therapy in  
experimental bile-reflux pancreatitis.  
Ann. Surg., 161: 456-465, 1965.
- 20) Imire, C.W., Benjamin, I.S.,  
Ferguson, J.C., McKay, A.J.,  
Mackenzie, I., O'Neill, J. and  
Blumgart, L.H.: A single-centre  
double-blind trial of Trasylol  
therapy in primary acute pancreatitis.

- Br. J. Surg., 65: 337-341, 1978.
- 21) Wakayama, T., Itoh, T., Shibayama, K.,  
Idezuki, Y.: Prevention of the spread  
of experimental acute pancreatitis by  
intraductal administration of a  
synthetic protease inhibitor in dogs.  
Am. J. Gastroenterol., 24: 272-278,  
1986.
- 22) Nuget, F.W., Bulan, M.B., Zuberi, S.:  
Arterial infusion of antienzymes in  
the treatment of experimental  
pancreatitis. Am. J. Dig. Dis., 14:  
415-419, 1969.
- 23) 武田和憲, 松野正紀, 砂村真琴, 宮川菊雄  
佐藤寿雄: 実験的急性膵炎に対するトリプ  
シン阻害剤持続動注療法の効果. 膵臓,  
2: 151-158, 1987.
- 24) Gooszen, H.G., Bosman, F.T.,  
van Shilfgaarde, R.: The effect of  
duct obliteration on the histology

- and endocrine function of the canine pancreas. Transplantation. 38: 13-17, 1984.
- 25) 鳴 廣一, 鈴木 勲, 戸部隆吉: 急性膵炎 - 膵血流変動. 胆と膵, 4: 1333-1338, 1983.
- 26) 田中龍彦, 齊藤洋一: 血清PST I測定と実験膵炎における検討. 胆と膵, 7: 17-25, 1986.
- 27) Lankish, P.G., Pohl, U., Otto, J., Rahlf, G.: When Should Treatment of Acute Experimental Pancreatitis be Started? The Early Phase of Bile-Induced Acute Pancreatitis. Res. Exp. Med., 188: 123-129, 1988.
- 28) Torino, F., Gil, O., Garaycochea, M., Garcia, H., Casavilla, A., Shenk, C., Hojman, D.: Pancreatic Duct Occlusion in the Management of Acute Necrotizing Pancreatitis in a Canine



Model. Mt. Sinai. J. Med., 56: 79-82,  
1989.

- 29) Estourgie, R.J.A., Yap, S.H.,  
van Haelst, U.J.G., de Boer H.H.M.:  
The clinical and histopathological  
effects of pancreatic duct occlusion  
in experimental acute pancreatitis in  
dogs. J. Surg. Res., 34: 164-170,  
1983.
- 30) Cavuoti, O.P., Moody, F.G.,  
Martinez, G.: Role of pancreatic duct  
occlusion with prolamine (Ethibloc)  
in necrotizing pancreatitis. Surgery.,  
103: 361-366, 1988.
- 31) Büchler, M., Uhl, W.,  
Malfertheimer, P.: Biochemical  
staging of acute pancreatitis In:  
Berger H.G., Büchler, M., (eds) Acute  
pancreatitis. 143-153,  
Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg,

1987.

- 32) Ventrucchi, M., Pezzilli, R.,  
Naldoni, P., Platè, L., Baldoni, F.,  
Gullo, L., Barbara, L.: Serum  
pancreatic enzyme behavior during the  
course of acute pancreatitis.  
Pancreas, 2: 506-509, 1987.
- 33) McMahon, M.J., Playforth, M.J., and  
Pickford, I.R.: A comparative study  
of methods for the prediction of  
severity of attacks of acute  
pancreatitis. Br. J. Surg., 67: 22-25,  
1980.
- 34) Reber, H.A., Roberts, C., Way, L.L.:  
The pancreatic duct mucosal barrier.  
Am. J. Surg., 137: 128-134, 1979.
- 35) Farmer, R.C., Tweedie, J., Maslin, S.,  
Reber, H.A., Adler, G., Kern, H.:  
Effect of bile salts on permeability  
and morphology of main pancreatic

duct in cats. Dig. Dis. Sci., 29 :  
740-751, 1984.



写真 1. 10% DCA 0.4ml/kg 注入終了,  
10分後の急性膵炎実験モデル.



写真 2. 上段は prolamine 充填直後の摘出膵.  
下段は prolamine 製剤の ETHIBLOC®.



写真 3. prolamine 充填直後のレントゲン撮影像。

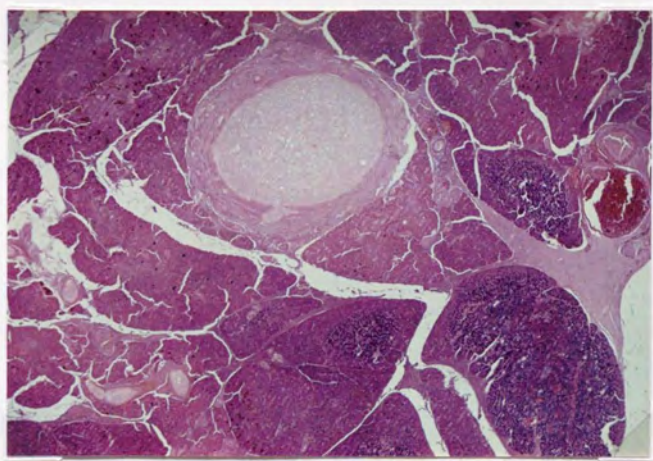


写真 4. prolamine 充填直後、摘出膵の組織像。H.E.。  
膵管内にエオジン好性の prolamine が充填され、  
膵実質は浮腫、細胞の変性、壊死を認める。



写真 5. リピオドール充填直後のレントゲン撮影像.

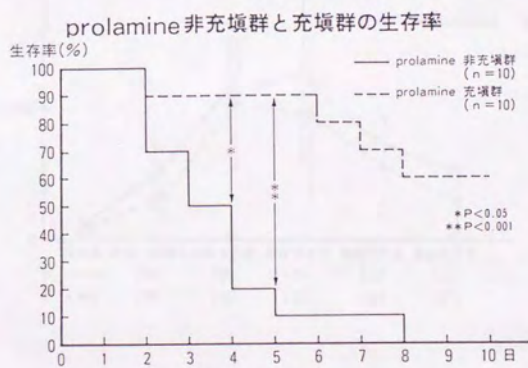


図 1. 生存率の推移.

アミラーゼ (IU/l)

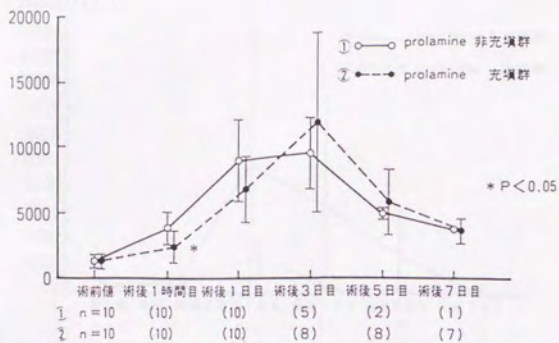


図 2 - A. アミラーゼ値の推移.

リパーゼ (IU/l)

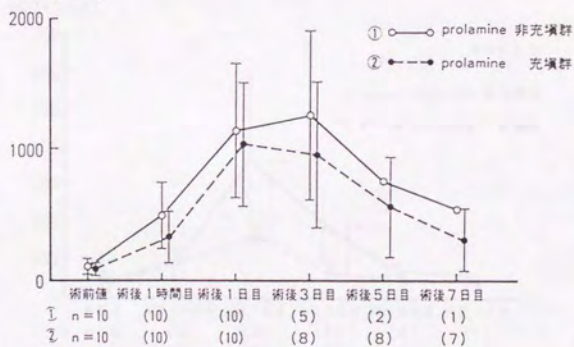


図 2 - B. リパーゼ値の推移.

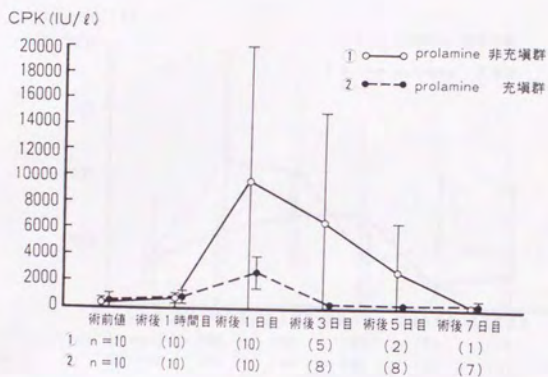


図 2 - C. C P K 値 の 推 移.

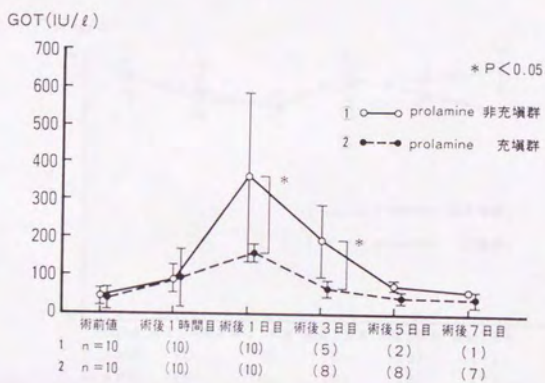


図 2 - D. G O T 値 の 推 移.



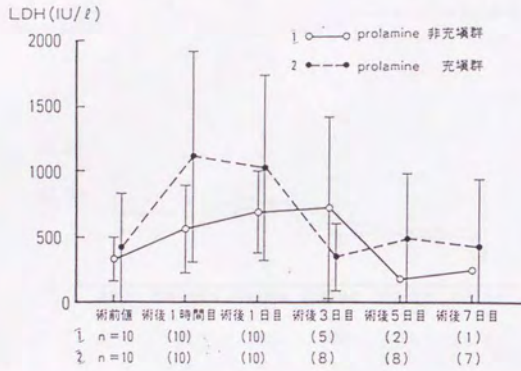


図 2 - E. L D H 値 の 推 移 .

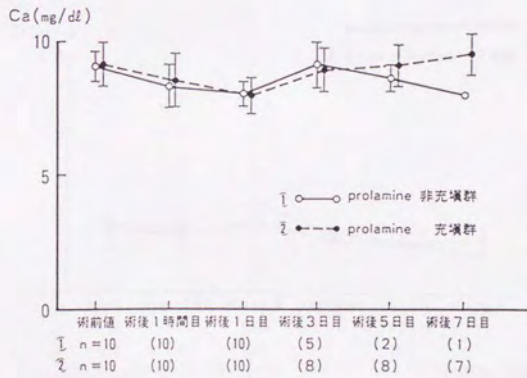


図 2 - F. C a 値 の 推 移 .

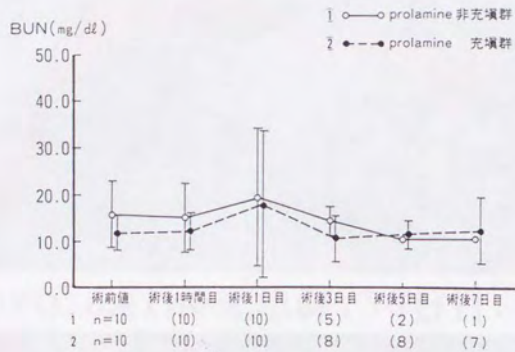


図 2 - G. B U N 値 の 推 移.

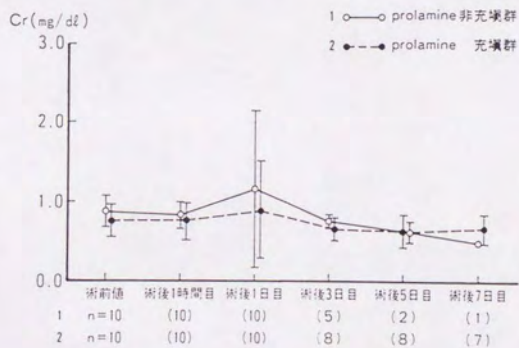


図 2 - H. C r 値 の 推 移.



写真 6. prolamine 充填後 30 日目, 犠牲剖検例の摘出脾. 脾左葉は硬化, 萎縮している.

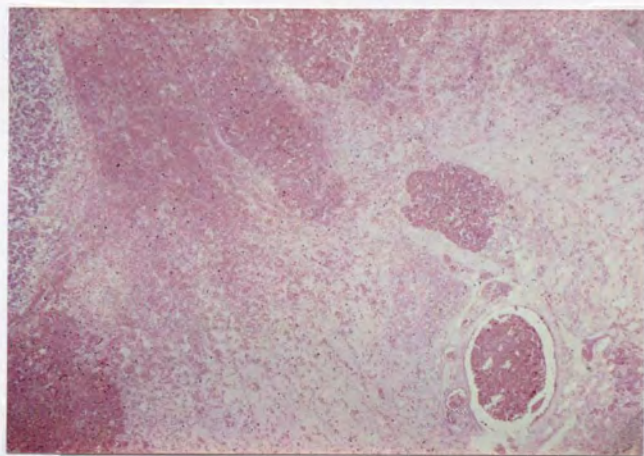


写真 7. prolamine 非充填群 3 日目死亡例. H.E. 脾実質の構造は破壊され著明な出血壊死を認める.

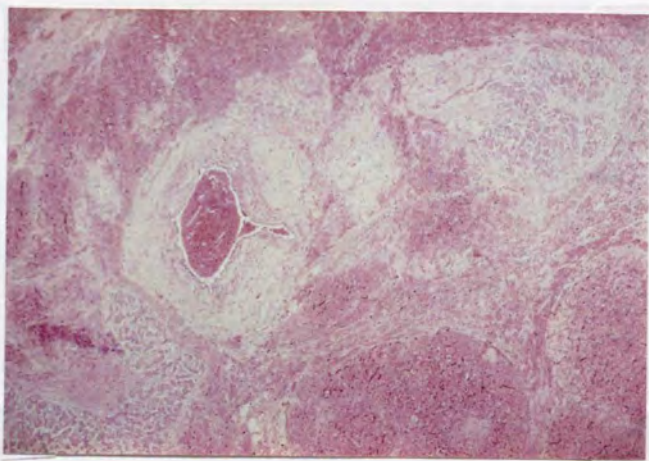


写真 8. prolamine非充填群 5日目死亡例. H.E.  
脾管内には出血の所見が認められ、  
脾管周囲の脾実質は著明な出血壊死  
に陥っている。

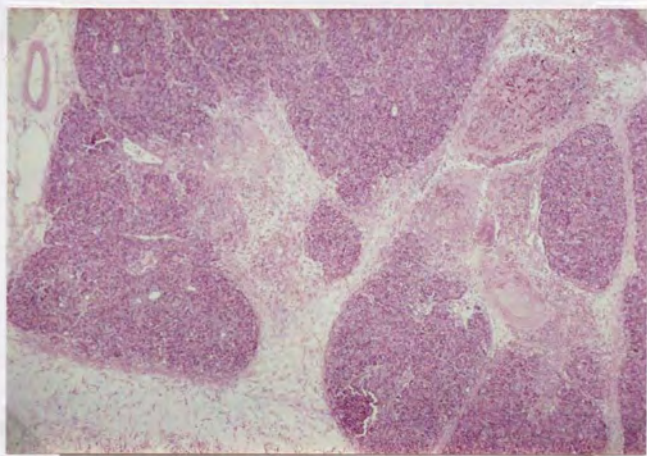


写真 9. prolamine充填群 8日目死亡例. H.E.  
出血壊死, 浮腫, 細胞浸潤の像と一部  
結合織により脾実質が分断されている。

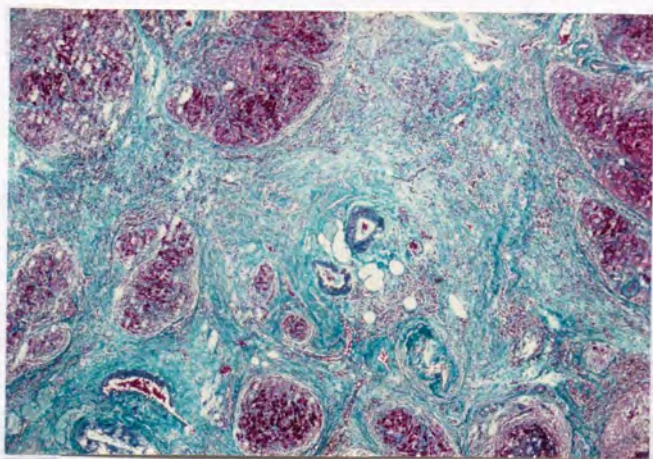


写真 10. prolamine 充填群 14 日目死亡例。  
 Masson 染色。  
 小葉構造は膠原線維の増生により分断され  
 間質には炎症細胞の浸潤が認められる。

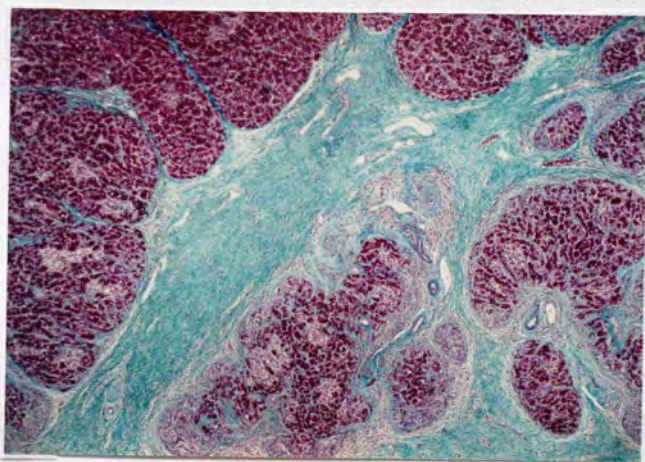


写真 11. prolamine 充填群 30 日目犠牲剖検例。  
 Masson 染色。  
 脾実質は結合織に分断されているが、  
 炎症細胞の浸潤は軽度である。

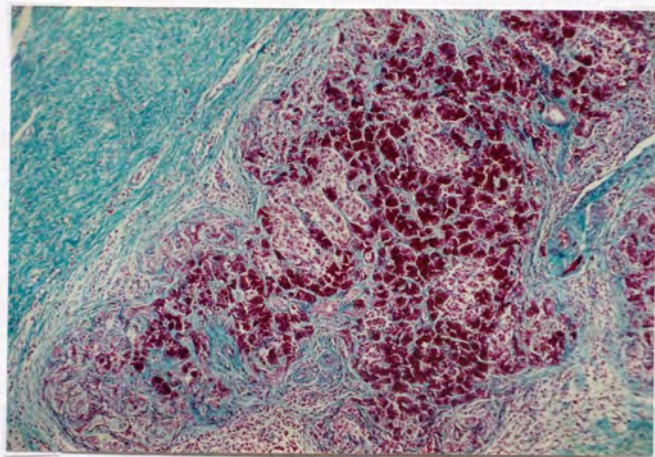


写真 1 2. prolamine 充填群 30 日目犠牲剖検例。  
Masson 染色。  
ランゲルハンス氏島は膵实质内に保たれている。

表1. 実験(1)

## 病理組織学的検討

群	犬番号	生存期間	浮腫	出血	壊死	細胞浸潤	肉芽	線維化
I	1	2日死	+++	+++	++	+++	-	-
	2	2日死	++	+++	++	++	-	-
	3	2日死	+++	+++	++	+++	-	-
	4	3日死	+++	+++	++	++	-	-
	5	3日死	++	+++	+++	++	-	-
	6	4日死	++	+++	+++	++	-	-
	7	4日死	+++	++	++	++	-	-
	8	4日死	+++	++	++	+++	-	-
	9	5日死	++	+	+	+++	-	+
	10	8日死	++	+	+	++	-	+
II	1	2日死	+++	++	+	++	-	-
	2	6日死	++	+	+	+++	-	+
	3	7日死	++	++	+	++	-	+
	4	8日死	++	++	+	++	-	+
	5	14日死	-	+	+	++	++	++
	6	15日死	-	+	+	++	+	++
	7	30日生	-	-	-	+	+++	++
	8	30日生	-	-	-	++	++	++
	9	30日生	-	-	-	+	++	++
	10	30日生	-	-	-	+	+++	+++

I : prolamine非充填群(n=10).    +++ ; 高度, ++ ; 中等度, + ; 軽度, - ; なし.

II : prolamine充填群 (n=10).

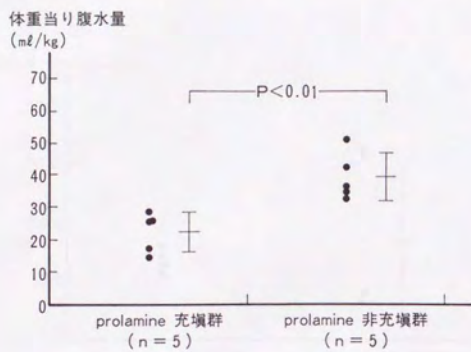


図3-A 体重当り腹水量の比較

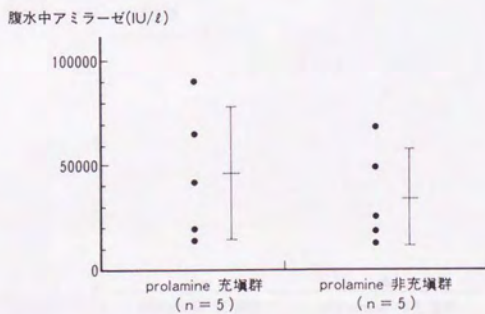


図3-B 腹水中アミラーゼ値の比較



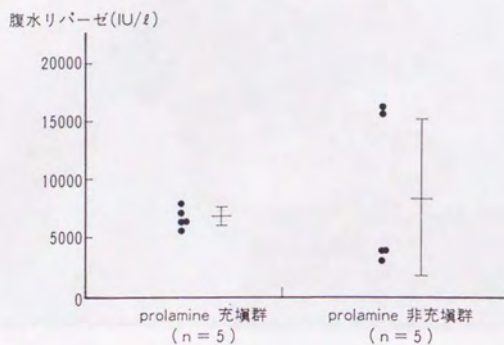


図3-C 腹水中リパーゼ値の比較

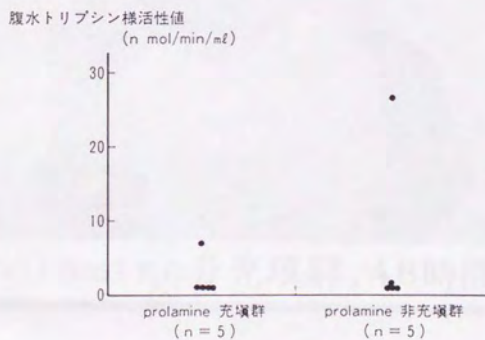


図3-D 腹水中トリプシン様活性値の比較

prolamine非充填群, 48時間後.

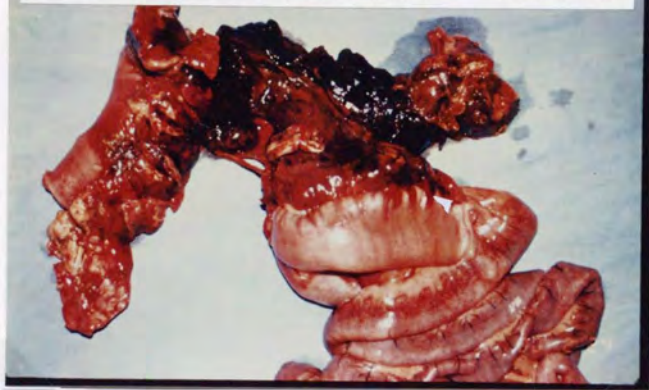
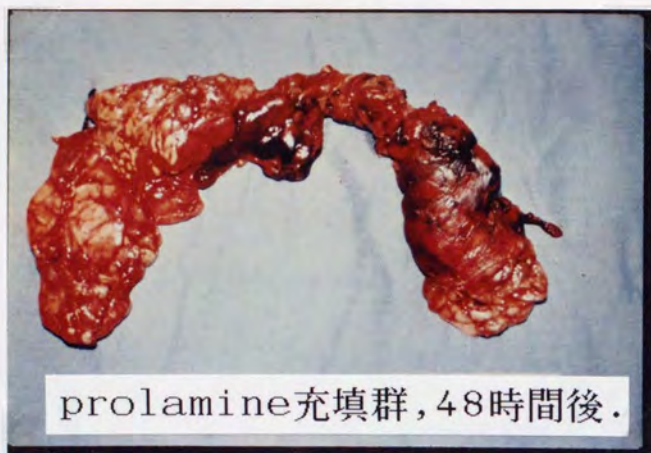


写真 1 3. 4 8 時間後 prolamine非充填群 摘出 所見.



prolamine非充填群, 48時間後.

写真 1 4. 4 8 時間後 prolamine非充填群 摘出 所見.



prolamine 充填群, 48 時間後.

写真 15. 48 時間後 prolamine 充填群 摘出 臍.

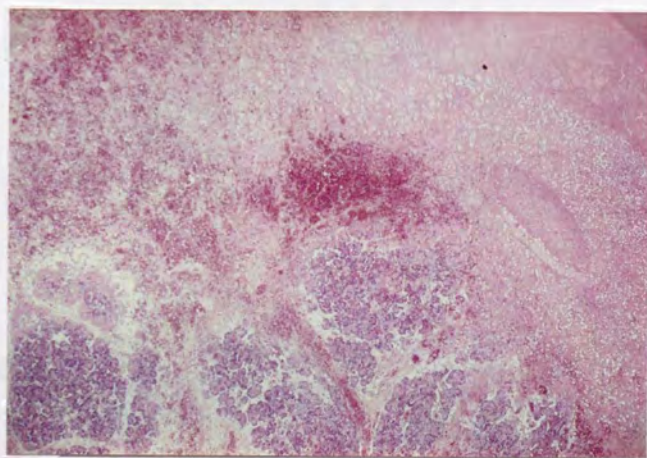


写真 16. 48 時間後 prolamine 非 充填 群 組織 像.  
H. E.  
著 明 な 出 血 壊 死 を 認 め る.

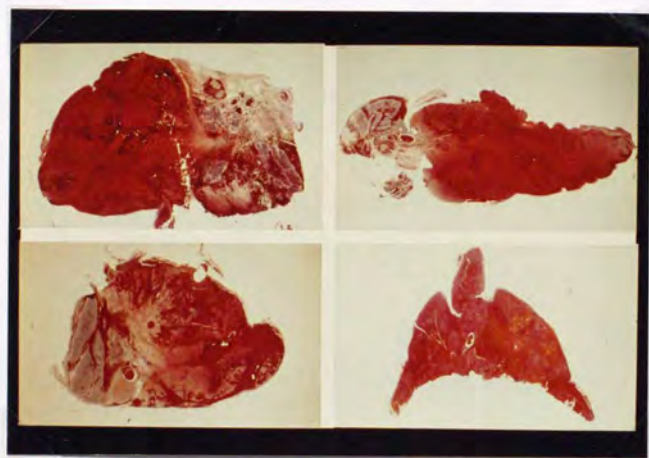


写真17. 48時間後prolamine非充填群ルーベ像.  
H.E. 脾臓側より2,4,6,8cmの4切片.  
広範囲な出血壊死像を呈する.

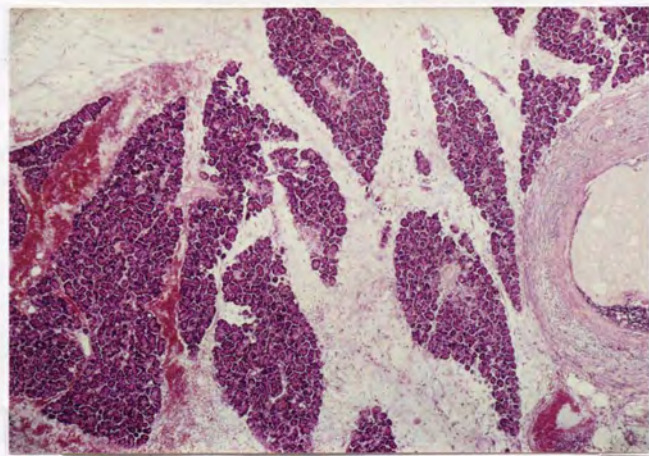


写真18. 48時間後prolamine充填群組織像.  
H.E.  
浮腫性変化が主体で一部出血が認められる.

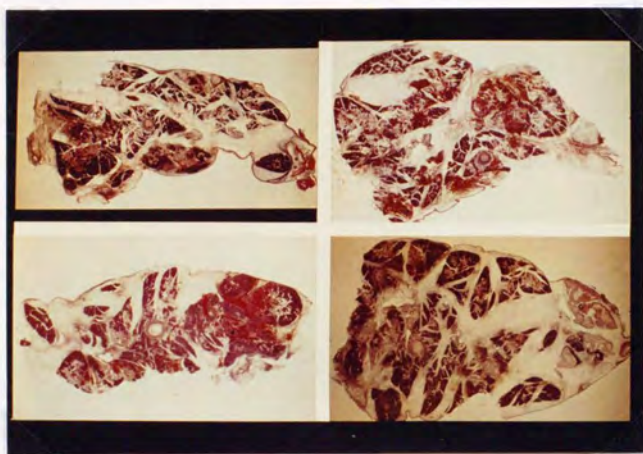


写真19. 48時間後prolamine充填群ルーベ像.  
H.E. 脾臓側より2,4,6,8cm4切片.  
浮腫性変化が著明で一部に出血壊死を認める.

表2. 実験(2) 48時間後病理組織学的検討

群	犬番号	48時間後病理組織			出血壊死部面積/ 脾断面積比(%)	腹水量(ml/kg)
		浮腫	出血	壊死		
I	1	+	+++	+++	81.2	42
	2	+	+++	+++	70.3	36
	3	++	+++	+++	57.4	32
	4	+++	++	+	52.8	51
	5	++	+++	++	72.7	34
II	1	+++	++	+	13.3	29
	2	+++	+	+	5.3	25
	3	+++	++	+	9.5	25
	4	+++	+	+	8.1	17
	5	+++	++	++	18.7	14

I : prolamine非充填群(n=5). +++ ; 高度, ++ ; 中等度, + ; 軽度.

II : prolamine充填群 (n=5).

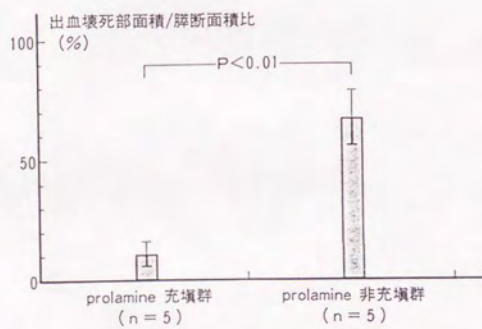
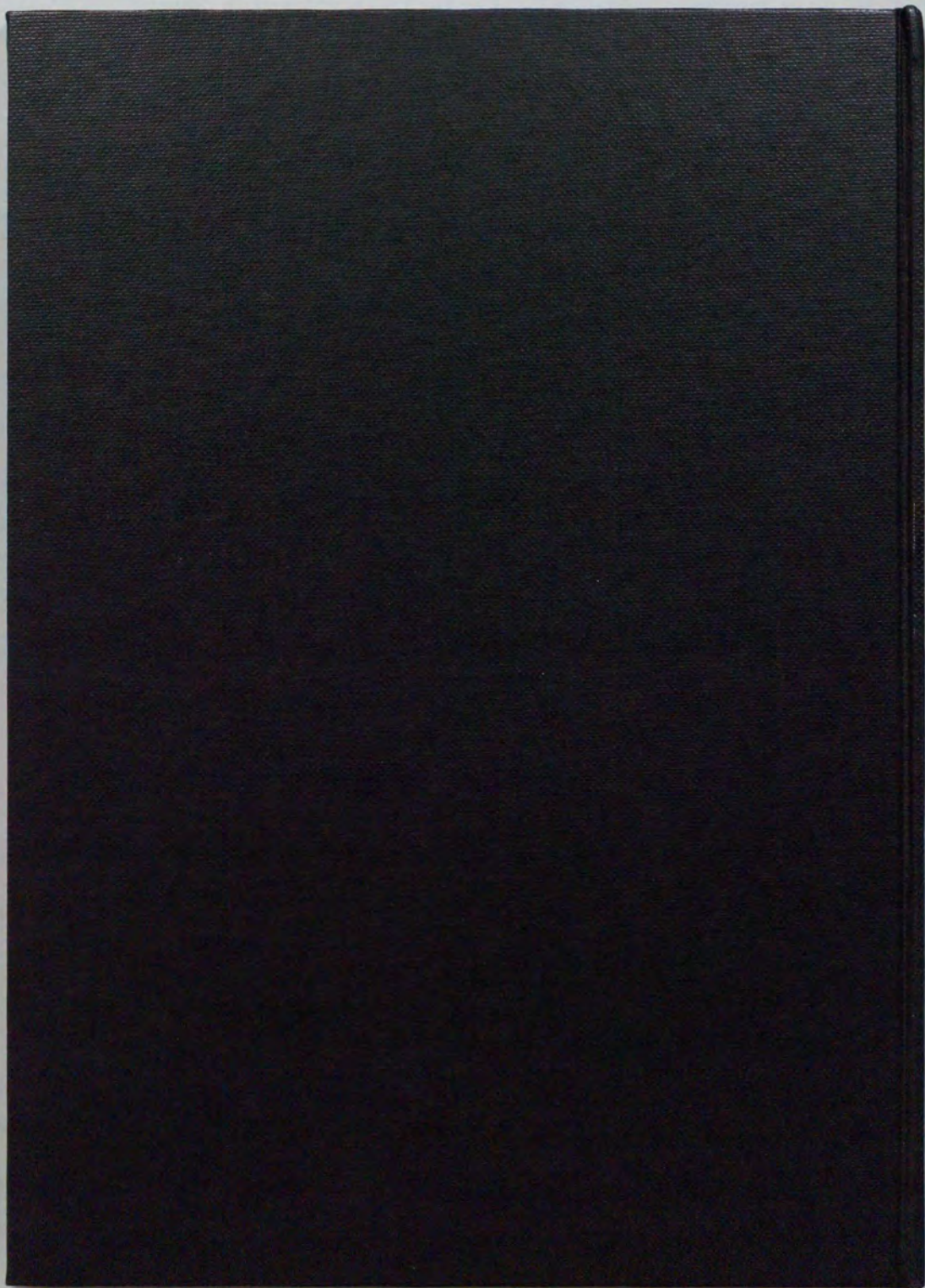


図 4 出血壊死部面積/臍断面積比の比較



1 2 3 4 5 6 7 8  
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM, Kodak



# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM, Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

