

## 肝切除創面の止血法—ヒトフィブリン糊接着の経験—

大阪府立成人病センター外科

今岡 真義 佐々木 洋 石川 治  
大東 弘明 谷口 健三 岩永 剛

### THE APPLICATION OF HUMAN FIBRINOGEN TISSUE ADHESIVE IN LIVER SURGERY

Shingi IMAOKA, Yo SASAKI, Osamu ISHIKAWA, Hiroaki OUHIGASHI,  
Kenzo TANIGUCHI and Takeshi IWANAGA

Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka

肝切除創面の止血に、本邦ではじめてヒトフィブリン糊を応用した。これはヒトフィブリンノゲンにトロンビン、アプロチニン、Caの混液を添加したもので、これを創面に塗布し止血した。肝切除47例をフィブリン糊使用15例と非使用32例にわけ、止血の効果と術後の経過を検討し以下の結果をえた。術後の排液量：756→546ml/日に減少、手術時間：7時間→6時間20分と約40分短縮、術翌日のGOT値：460→356IU/lと低下、37℃以下の解熱に要した日数：9.8→6.7日と短縮（すべて平均値）。

肝切除創面のヒトフィブリン糊による止血は、操作が容易で完全に止血できる新しい止血法で、術後の経過も良好にすることができた。

索引用語：フィブリン糊，肝創面の止血法

#### はじめに

肝切除を行う場合、右葉切除や左葉切除のように切除肝を支配する血管を幹にて結紮切離するので、切除創面から著明な出血をみることは比較的少ない。しかし本邦に多くみられる肝硬変合併肝癌の肝切除は、癌の根治性のみを考えた大きな切除、すなわち右葉、左葉切除ができない場合が多い。系統的亜区域切除<sup>1)</sup>も肝硬変を合併するがゆえに、肝の切除範囲を少なくかつ根治性を考えた1つの切除法である。しかし肝硬変が高度になると、系統的亜区域切除すら不可能で部分切除を余儀なくされることもしばしばである。これらの切除法を選択した場合、支配血管をすべて幹にて結紮切離することができず、数多くの小出血が切除創面にみられる。とくに肝硬変を合併する肝細胞癌の肝切除は、出血傾向を背景にもっているため止血困難なoozing様の出血がよくみられる。

この種の出血に対して、出血部を針糸を用いた縫合による止血、オキシセルやアピテン接着による止血、

電気メスや赤外線凝固止血などの方法がとられてきた。縫合による止血は、ややもすると残存肝の栄養に必要な血行を遮断することもあり、残存肝の壊死をもたらすことにもつながる。オキシセルはpolyanhydroglucurosic acidが主成分で、血液中のヘモグロビンと錯体を作り凝血塊を形成し止血を促す。アピテンはコラーゲン線維が成分で、血小板を凝集させて凝血塊を作り止血させる。いずれにしても、最終的には両者とも患者自身のもつ止血機構に左右される。したがってオキシセルやアピテンを使用した場合、生じた凝血塊で完全に出血点を覆うことが不可能であり、肝硬変のように凝固因子、血小板因子が著減している場合、その止血効果に多大の期待をすることはできない。一方赤外線凝固による止血効果は、電気メス凝固による止血に比べて明らかに良好ではあるが、温存しなければならない血管周囲の使用は困難である。

そこで、切除創面の多数の小出血を短時間に容易に完全止血できる止血材料として、ヒトフィブリン糊の応用を試みた。ヒトフィブリン糊は臨床的に肺外科のair leakage<sup>2)</sup>や腸管の吻合部のleakage防止<sup>3)~5)</sup>、さらに脾、肝表面の出血<sup>6)</sup>に対して用いられており、良好

<1984年6月13日受理>別刷請求先：今岡 真義  
〒537 大阪市東成区中道1-3-3 大阪府立成人  
病センター外科

表1 フィブリン糊使用群と非使用群の背景因子両者間に推計学的な有意差はない。

	使用例 n=15	非使用例 n=32	
手 (系統的亜区域切除)	右葉	27%	34%
	左葉	20%	21%
術前区域切除	7%		
術後区域切除		3%	
術中2区域切除	13%		
式			
左葉切除	20%	14%	
右葉切除	13%	28%	
術中出血量 (ml)	3600 ± 2400 1000-8200	3400 ± 2200 400-10000	
ICG 15分値 %	18.5 ± 16	20.5 ± 8.7	
ヘパラスチンテスト %	76 ± 19	70 ± 6	
SGOT IU/l	82 ± 38	95 ± 59	
		M ± SD	

な結果がえられている。

われわれは肝切除15例の切除創面に、ヒトフィブリン糊接着を応用し、良好な止血効果をえたので報告する。

#### 研究対象および方法

1. 大阪府立成人病センター外科で昭和55年10月より昭和59年1月までに行った肝切除例の中で、肝門部にて動、門脈血流を遮断して (Pringle's maneuver あるいは結紮切離) 切除を行った47例のうち、フィブリン糊を用いた15例を対象とした。残り32例は比較検討の対照例とした。

比較検討した両群の背景因子を(表1)に示したが、フィブリン糊非使用群に若干の肝機能低下がみられた。しかし推計学的には全く有意差をみとめず、肝切除術式や術中出血量に差をみとめなかった。

2. フィブリン糊の作製法および肝切除創面への接着法

ヒトフィブリノゲン1g(ミドリ十字社製)を30mlの蒸留水(37℃が理想)にて溶解しA液とした。次にトロンビン500NIH単位(U)を10mlの蒸留水に溶解し(50u/ml)、この溶液3~5ml(150~250u)にアプロチニン10万KIU/10mlとカルチコール1ml(Ca 80mg)を加えB液とした。B液はトロンビンの活性低下を防ぐためにシリコン処理したもの、あるいはプラスチック容器内に入れる必要がある。フィブリン糊はA液とB液を混合して作製した。

フィブリン糊の切除創面への塗布接着法に2つの方法を用いた。I法は部分切除などで半球状に肝実質が欠損した状態で創面が存在する場合(図1)に用いるが、A液とB液とを混合した後、直ちに混液を流しこむ方法である。II法は切除創面が垂直に近くなり(図2)、溶液のまま塗布することが困難な場合に行う。

図1 S<sub>7</sub>部分切除術のヒトフィブリン糊応用S<sub>7</sub>の肝細胞癌(右肝静脈に接する)の切除後、半球状の欠損部をできるだけ前面に向け、I法によってフィブリン糊止血をした。写真は脱転したS<sub>7</sub>の半球状の欠損部へのフィブリン糊の充填(↑印)。

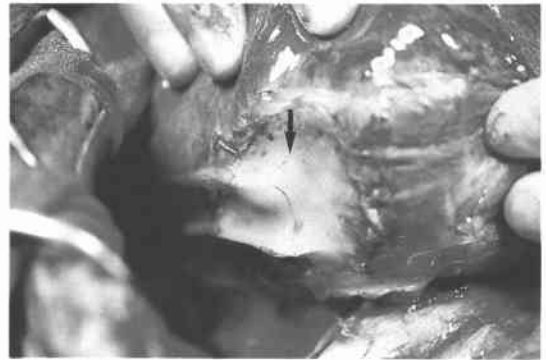


図2 肝左葉切除後のヒトフィブリン糊応用肝内胆管癌の肝左葉切除後の垂直に近い創面を、II法によってヒトフィブリン糊を塗布し止血した(↑印はフィブリン糊)。



A液とB液とを混合した後ゆっくりと振盪し、肉眼的に白濁するのがみえ粘性を示す時期に創面に塗布接着させる(完全なゲル化は、37℃でトロンビン150uの場合20~22秒、250uでは15~17秒である)。塗布するタイミングは、完全にゲル化が終了した後では接着力が著しく低下するため、その直前に塗布することが大切である。ただ創面が垂直に近くても他の場所に流れないように隔壁を作れば、溶液のまま用いることが可能で容易にフィブリン糊の接着は可能である。

フィブリン糊を塗布接着する場合、創面から出血させながら塗布するとフィブリン糊と創面との間に間隙が生じ、接着力が著しく低下する。そこで肝門部で動、門脈血流を遮断し、創面からの出血を止めフィブリン

表2 フィブリン糊使用群 (n=15) と非使用群 (n=32) との間の術後の排液量, 手術時間, 術翌日のSGOT値, 37℃以下の解熱に要した日数の比較—1日の排液量と37℃以下の解熱に要した日数は $p < 0.1$ , 他の2項目は $t=1.1, 1.2$ でN.S.

	使用例	非使用例
1日の排液量(ml)	546 ± 251	756 ± 670
手術時間(時間)	6.3 ± 1.7 (4時間16分~10時間30分)	7.0 ± 2.0 (2時間25分~10時間15分)
術翌日のSGOT値(IU/l)	356 ± 256	460 ± 400
37℃以下の解熱に要した期間(日)	6.7 ± 5.0	9.8 ± 8.5 (M ± SD)

糊を塗布接着させる。塗布後約5分間(場合によっては10分間)血流を再開させない, この5分間の血流遮断にてフィブリン糊は完全に創面に接着し, 血流を再開させても出血はしない。しかし肝静脈系から大きな出血がある場合, 下大静脈からの血流を遮断しない限り, フィブリン糊による止血は不可能で結紮止血が必要になる。小出血の場合は多数の出血点が存在していても, あらかじめガーゼその他で圧迫して止血させておき, II法によるフィブリン糊を塗布する直前に圧迫を解除して行えば, 容易に接着させ止血することができる。

3. フィブリン糊止血を行った症例について, 手術終了時から24時間の排液量, 手術時間, 術翌日のGOT値, 37℃以下の解熱に要した日数の各項目について検討した。

## 結 果 (表2)

### 1. 術後の排液量

手術終了時から24時間経た時点でのドレーンからの排液量について比較した。濃厚な血性排液のため輸血を必要とした症例はなく, 全例漿液血性であった。

フィブリン糊を使用しなかった対照群では, 右葉切除の110mlが最少で, 最高はS<sub>8</sub>部分切除の2,900mlであった。平均±標準偏差(M±SD)は756±670mlであり, 標準偏差をみても幅が大きかった。一方フィブリン糊使用群は, 幅2区域切除を行った症例が最少で, 2つの切除創面があるのにもかかわらず95mlであった。最高のものでS<sub>4</sub>部分切除の1,000mlであり対照に比して少なかった。M±SDも546±251mlで平均値, 標準偏差ともに低値をとり, フィブリン糊使用によって切除創面からの漏出が減少したと考えられる結果であった ( $t=1.56, p < 0.1$ )。

### 2. 手術時間

皮膚切開は対照群の32例中2例に上腹部正中切開を

行ったが, 残りの30例とフィブリン糊使用15例すべて横切開にて開腹した。開腹後は両群とも同様の操作にて肝切除を行った。

対照群の手術最短時間は, 上腹部正中切開にて開腹しS<sub>2</sub>切除を施行した2時間25分で, 肝硬変はなく慢性肝炎を合併した肝細胞癌であった。最長時間は右葉切除, 脾摘出を行った症例で10時間15分であった。32例のM±SDは7.0±2.0時間であった。フィブリン糊使用群は, S<sub>8</sub>切除の4時間10分が最短時間で, 最長は胃癌, 肝細胞癌の重複癌に胃全摘出, S<sub>7</sub>切除を行った10時間30分であった。M±SDは6.3±1.7時間で, 対照群との平均値の差は約40分であった( $t=1.2$ )。この差の大部分が, 切除後の止血に要した時間と想像した。

### 3. 手術後のGOT値

肝細胞障害の一指標として, 術翌日のGOT値をみた。対照群では最低値が尾状葉部分切除の110IU/l(以下単位は略す), 最高は右葉切除の1,704であった。1,000以上に上昇した症例は3例もあり, 500~1,000は8例(25%)もあった。一方フィブリン糊使用群はS<sub>4</sub>切除の80が最低で, 前区域切除の1,203が最高であった。1,000以上を示した症例は1例で, 残りの症例はすべて500以下であった。M±SDを比較すると, 対照群は460±400であったが, フィブリン糊使用群は356±256と, 平均値, 標準偏差ともに低値をとる傾向にあった ( $t=1.1$ )。

### 4. 37℃以上の解熱に要した日数

解熱という現象は1つの特異的な病態の改善によるものみでなく, 漠然としたものではあるが, 臨床面では病態全体としての改善をみる重要な指標となりうる。

対照群は1日から30日を要した。30日を必要とした症例は3例あり, 7日以上は11例(34%)であった。一方フィブリン糊使用群の最短は1日で対照群と同様であるが, 最長は20日の1例であった。残り14例では1例が14日を要したが, 13例(87%)すべて7日すなわち1週間以内に37℃以下に解熱した。M±SDをみても, 対照群は9.8±8.5日を要したが, フィブリン糊使用群は6.7±5.0日であり, 対照に比べて3日早く37℃以下に解熱した ( $t=1.6, p < 0.1$ )。

## 考 察

肝切除創面の止血困難なoozing様の出血に対し, 新しい止血法としてヒトフィブリン糊を応用し良好な結果をえた。

ヒトフィブリン糊使用の利点は, 1) 創面と接着する

力が強く(120~150g/cm<sup>2</sup>)<sup>7)</sup>, 死腔を作ることなく創面を完全に覆うことができる。したがって、肝実質の奥から創面へ出る出血に対しても、容易に完全止血が可能であること。2) 広い創面の多発性の出血に対しても、創面全体を覆って止血可能であること。3) 部分切除による半球状の欠損を作った創面の出血は、従来止血が非常に困難であったが、フィブリン糊を充填することによって容易に止血が可能になったこと。4) 残存肝実質を栄養する血管の閉塞がおこらず、残存肝実質に阻血壊死による障害を与える可能性がないこと。5) 感染防止を目的とした抗生物質の混和糊が使用できること。6) 短時間で止血が可能なこと。7) 約2週間で吸収され器質化されること<sup>8)9)</sup>。8) 人由来のフィブリンゲンをを用いるため、異種蛋白としての副作用がないこと。などである。一方欠点としては、1) 垂直な創面に対するフィブリン糊の使用は溶液の状態で使用することが困難なことである。したがってA液とB液の混和後ゲル化終了直前に塗布しなければならないという時間的制約がある。しかし慣れると容易に施行できるし、隔壁を作れば溶液のままでも用いることも可能である。2) 胆汁瘻防止は止血効果ほど強力ではない。術中明らかな胆汁漏出をみた4症例にフィブリン糊接着を試みたが、2例は完全に胆汁漏出を防止できたものの、残り2例は胆汁瘻を形成した。

フィブリン糊作製にあたって、アプロチニンとCaを添加するが、アプロチニンの使用は線溶による糊分解を防止するのが目的である。最終濃度として1,000 KIU/ml あれが、1,000国際単位のウロキナーゼを加えても糊は分解されない。したがってわれわれの処方によるフィブリン糊は2,000KIU/mlのアプロチニンを含むため、線溶による分解の危険はまったくない。Caの添加目的は、トロンビンによってフィブリンの重合体が形成されるが、強力なフィブリン体になるにはCaと第 XIII 因子 (FSF-Fibrin Stabilizing Factor) による cross-linkage が必要である。Caの最終濃度として1.5mg/ml は必要であるが<sup>10)</sup>, 2.5mg/ml 以上の濃度になるとフィブリン形成時間の延長をきたす。われわれの処方では2mg/ml のCa濃度である。強固なフィブリン糊形成に必要な第 XIII 因子や CIG (cold insoluble globulin) の量は、第 XIII 因子が75単位、CIG が41.6mg と報告されているが、1gのフィブリンゲン中に377単位の第 XIII 因子、41.6mg の CIG があり、接着に必要な十分な量である<sup>7)</sup>。フィブリンゲンの濃度も4.4g%が必要であると報告されている<sup>7)</sup>。肺外科に

おける air leakage に対するフィブリン糊接着は重層法(フィブリンゲン塗布後トロンビン混液塗布)で用いることが多く、可能な限り短時間に、可能な限り強固な糊という意味で高濃度のフィブリンゲン液、高濃度のトロンビン混液が必要であろう。しかし肝切除創面は呼吸運動その他で創面が変形することなく、また高濃度のフィブリンゲンの溶解に長時間を要すること、完全な溶解が困難であることなどから、われわれは3.3g%のフィブリンゲンを選んだが、この濃度で肝切除創面の止血は十分であった。

フィブリン糊による止血を行った症例について、その効果を術後の排液量、手術時間、術翌日の GOT 値、37℃以下の解熱に要した日数について、非使用32例と対比して検討した。1) 術後の排液量: フィブリン糊使用により、平均756ml から546ml と約200ml (26%) 減少した( $p < 0.1$ )。排液量減少の原因は、接着力の強いフィブリン糊塗布によって肝切除創面の大部分が覆われ、液の漏出が減少したと考えられる結果であった。2) 手術時間: 推計学的には著明な有意差をみなかったが( $t = 1.2$ )、7時間から6.3時間すなわち約40分の短縮がみられた。これはフィブリン糊を使用することによって短時間に止血が可能になり、手術時間が短縮したと推定される。3) 術翌日の GOT 値: 肝細胞障害の指標として GOT 値を選んで比較した。術翌日の GOT 値は対照群に比して著明ではないが低値をとる傾向にあった( $t = 1.1$ )。この原因の1つとして手術時間が短縮したこともあるが、縫合による止血を行った時にみられる阻血部の壊死が全くみられないことも原因の1つと推定できる。とくに後者の肝実質壊死は術後発熱の原因や漏出液増加の原因になっているものと考えられる。4) 37℃以下の解熱に要した日数: フィブリン糊使用によって漏出液が減少すること、半球状の欠損も糊によって完全に充填されるため(図1)、漏出液の貯留をみないこと、残存肝実質に壊死を発生させないこと、これらの多くの改善が発熱の防止に役立っている。対照群は平均10日を要したが、フィブリン糊を使用することによって1週間以内に37℃以下に解熱した( $p < 0.1$ )。

以上4つの結果は、推計学的に必ずしも顕著な有意差とはいえないが、臨床的な有効性を示していると考えられる。実際に本法により止血を極めて容易に行うことができ、前述した各種の利点は実用性に富む止血法であること示唆している。

## おわりに

ヒトフィブリノゲンにトロンビン, アプロチニン, Caの混液を加えてフィブリン糊を作製し, この糊を用いて肝切除創面の出血に対する止血に応用した。

ヒトフィブリン糊を創面に塗布することによって, 完全な止血が容易に行いえた。その結果, 術後排液量の減少, 手術時間の短縮, 術翌日のGOT値の低下, 37℃以下に解熱する日数の短縮など術後の経過に良好な結果をもたらした。

本研究は治験過程によるものである。

本論文の要旨は第1回近畿肝臓外科研究会および第23回日本消化器外科学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) 山崎 晋, 幕内雅敏, 阿部一九夫ほか: 細小肝がんに対する肝亜区域切除. 手術 35: 1199—1202, 1981
- 2) 中村良雄, 八木一之, 小鯖 寛ほか: 肺外科領域におけるフィブリン糊の応用—肺胸膜欠損部の被覆について—. Med Postgrad(Suppl): 81—85, 1983
- 3) Scheele VJ, Herzog J, Mühe E: Anastomosensicherung am Verdauungstrakt mit Fibrinkleber. Nahttechnische Grundlagen, experimentelle Befunde, klinische Erfahrungen. Zbl Chir 103: 1325—1336, 1978
- 4) von Heidecke CD, Hebel W, Stemberger A et al: Experimentelle Untersuchungen von Enterotomien des Rattenileums nach Applikation von physiologischen Plasmafraktionen. Zbl Chir 105: 586—593, 1980
- 5) Petrell NJ, Cohen H, Derisi D et al: The application of tissue adhesives in small bowel anastomoses. J Surg Oncol 19: 59—61, 1982
- 6) Scheele J: Klinische Erfahrungen mit der Fibrinklebung an parenchymatösen Oberbauchorganen. Akt Chir 17: 153—161, 1982
- 7) 福島恒和, 西嶺秀雄, 船越 喜ほか: 手術用接着剤としてのヒト・フィブリン糊の研究. 日輪血誌 29: 279—284, 1983
- 8) Scheele J, Heinz J, Pesch HJ: Fibrinklebung an parenchymatösen Oberbauchorganen. Langenbecks Arch Chir 354: 245—254, 1981
- 9) Stenzl VW, Höfler H, Tscheliessnigg KH et al: Blutstillung an der Leber durch Gewebeklebung-Vergleich zweier Mehrkomponentenkleber. Zbl Chir 107: 1557—1563, 1982
- 10) 高梨信吾, 大熊達義, 幡手雄幸ほか: 胸膜炎に対するヒト fibrinogen, thrombin, CaCl<sub>2</sub>, tranexamic acid, 胸腔内注入法. Med Postgrad(Suppl): 73—79, 1983