

Avitene (microfibrillar collagen hemostat) の 手術時における止血効果の検討

東京慈恵会医科大学第2外科学教室

高橋 恒夫 中本 実 井出 哲也
森永 泰良 成瀬 勝 柳沢 暁
三穂 乙実 池内 準次 長尾 房大

STUDIES ON HEMOSTATIC EFFECT OF AVITENE (MICROFIBRILLAR COLLAGEN HEMOSTAT) IN SURGERY

Tsuneo TAKAHASHI, Minoru NAKAMOTO, Tetsuya IDE,
Yasuyosi MORINAGA, Masaru NARUSE, Satoru YANAGISAWA,
Otomi MIHO, Junji IKEUCHI and Fusahiro NAGAO
The Second Department of Surgery, Jikei University, School of Medicine

索引用語：局所止血剤, Microfibrillar collagen hemostat

はじめに

出血と止血は手術を行う上で必ず遭遇する現象であり、操作である。従来止血対策としては結紮、縫合、圧迫、電気凝固などが行われてきたが、特に実質臓器からの出血などには思いがけず手こずることがある。創部の汚染や手術時間の延長、ひいては術後創治療の遷延化を来し、止血上の困難さが手術の成否を決める場合も少なくない。

近年、各種止血法の開発は手術器具ならびに麻酔管理の進歩とあいまって、治療成績の向上に大きく役立っている。確実かつ適切な止血効果が期待出来る局所止血剤はわれわれ外科医にとって切望されるものである。微線維性コラーゲン局所止血剤 Avitene¹⁾はウシ真皮コラーゲンを原料とした止血剤であり、直径25~600Å、長さ1~12mmの微線維で白色、線状を成している。

止血機序は Avitene と出血面との接触による血小板補捉および血小板凝固因子の活性化を惹起し、線維組織間隙に血栓を形成することによるものである²⁾³⁾。既に欧米では Avitene のすぐれた止血効果が認められ、多くの報告もみられる^{4)~6)}。今回、当教室で経験した Avitene の止血効果について報告する。

対象および使用方法

対象症例は肝癌6例（原発性肝癌2例、転移性肝癌4例）、胆石症5例、胃癌3例、食道静脈瘤および十二指腸潰瘍各2例、胃潰瘍、直腸癌、肺癌、右総腸骨動脈閉塞、肛門周囲膿瘍、特発性血小板減少性紫斑病各1例の計24例である。

Avitene の使用部位は肝実質部、脾臓損傷部、胆摘後の肝床部、食道周囲、仙骨前面、大腿動脈縫合部、胸膜、開放創出血部の計25カ所である。ただし、転移性肝癌症例（症例 No. 22）は同一症例で異なる臓器の2カ所の出血に対し使用したため、止血効果判定では別々に評価した（表1）。

使用法は出血部血液をガーゼで清拭し、直ちに Avitene の適量を先端を切断したディスパーザブルシリンジあるいは竹製ヘラ⁷⁾で散布し、その上から乾燥ガーゼあるいはタオルで圧迫を加えるという方法をとった。ほとんどの症例に対し止血後余剰の Avitene を生理食塩液を用いて洗い落した。初回操作で止血効果が不十分な場合は同様の操作を繰り返し行った。

成 績

24症例、25カ所の止血対象において、止血有効率は96%と極めて高い止血効果であった。止血所要時間は3分未満が8例、3~5分が14例、6分、15分が各1例であり、いづれの症例においても二次的な再出血は見られなかった。ただ、1例のみは止血効果の判定は

<1984年10月17日受理>別刷請求先：高橋 恒夫
〒105 港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学
第2外科

写真1 胆のう摘出後の肝床部

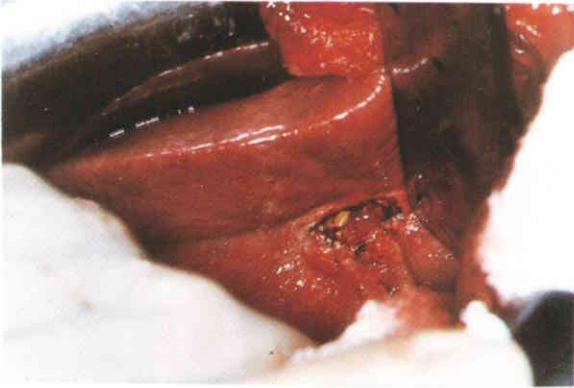


写真2 余剰 Avitene を生食液を用いて洗浄した後の所見、完全に止血されている。



写真3 肝切断端（左葉横断面）処置前



処置前

写真4 図のごとく、同一部位での比較は困難であるが、同程度出血部位に対し Avitene と Oxycel 綿をあて、6分後の所見である。



写真5 生食液洗浄後 Avitene は洗い落され、止血効果を充分観察出来る。Oxycel 綿による圧迫部位も止血されているが、止血剤が残存し、創部への密着度が悪く、異物化すると考えられる。



表1 症例一覧表

No.	年齢	性別	診断名	手術法 (主要手術部位)	出血部位	本剤の使用量 (g)	止血時間 分	総合的 有効性 評価
1	56	男	胆石症	胆のう摘除術	肝床部	1	2	著効
2	38	男	胆石症	胆のう摘除術	肝床部	0.5	3	著効
3	56	女	胆石症・胆のう炎	胆のう部分切除術	胆のう周囲静脈	1	1	著効
4	57	男	胆石症	胆のう摘除術	肝表面	1	1	著効
5	56	男	総胆管癌	胆管空腸吻合	肝表面	1	3	著効
6	56	女	胆石症	肝生検	肝生検部	1	1	著効
7	51	男	食道静脈瘤・肝硬変	食道離断術	食道血管	1	1	著効
8	46	女	転移性肝癌	肝生検	肝生検部	2	0.5	著効
9	58	男	右総腸骨動脈閉塞	血栓除去術	大腿動脈	1	3	有効
10	33	男	十二指腸潰瘍	迷走神経切除術	脾下極	1	5	著効
11	35	男	胃潰瘍	迷走神経切除術	脾下極	1	4	有効
12	45	女	直腸癌	Miles手術	仙骨前面	2	5	著効
13	25	男	十二指腸潰瘍	胃切除術	脾被膜	1	5	有効
14	66	男	胃癌	胃亜全摘術	脾臓	2	15	著効
15	42	男	肛門周囲膿瘍	Lay open法	開放創	0.5	5	著効
16	66	女	肺癌	左肺上葉切除術	胸膜	0.5	5	著効
17	66	女	特発性血小板減少性紫斑病	脾臓摘出術	脾臓	1		不明
18	51	男	食道静脈瘤 肝硬変	食道離断術	食道血管	1	1	有効
19	49	男	原発性肝癌 肝硬変	肝生検	肝生検部	1	3	有効
20	46	女	転移性肝癌	肝生検	肝生検部	1	3	有効
21	70	女	胃癌	胃亜全摘術	脾臓	2	1	有効
22	83	男	胃癌肝転移	胃部分切除術	脾臓	1	3	有効
				胃部分切除術	肝臓	1	3	有効
23	68	男	胃癌	胃亜全摘術	脾臓	1	3	著効
24	70	男	原発性肝癌	肝右葉切除	切断端	2	6	有効

困難であった。その詳細は後述する。

有用性評価は「極めて有用」：13例、「有用」：11例、「どちらとも言えない」：1例であった。

有効例の1例：56歳，男性，胆のう内結石に対し，

胆のう摘出術を施行した。胆のう動脈を結紮止血した³⁾が、肝床面からの出血に対し、Aviteneを用いて止血しえた（写真1，2）。

判定困難例の1例：年齢66歳，女性，特発性血小板

表2 入院時検査成績

血液一般		尿検査	
白血球数	12,200/mm ³	タンパク質	(-)
赤血球数	543×10 ⁴ /mm ³	沈渣	赤血球多量
血小板数	8,000/mm ³	糖	(-)
ヘマトクリット	46.5%	ウロビリノーゲン	(+)
ヘモグロビン	15.3g/dl	ビリルビン	(-)
プロトロンビン時間	80%	ケトン体	(-)
部分トロンボプラスミン時間	30.9秒		
血清生化学			
総タンパク質	6.4g/dl		
アルブミン	62.7g/dl		
BUN	12.2mg/dl		
クレアチニン	0.8mg/dl		
総ビリルビン	0.3mg/dl		

減少性紫斑病。入院時検査成績(表2)では白血球増多($12,200/\text{mm}^3$), 血小板減少($8,000/\text{mm}^3$), プロトロンビン時間80%, APTT 30.9秒, フィブリノーゲン量 $380\text{mg}/\text{dl}$ である。また、血清生化学検査は正常、尿沈渣に赤血球が多量に認められた。本症例では、肝生検部の止血には有効であったが、脾摘部周囲からのoozing様の出血にもかかわらず有意の効果が見られなかった。この機序については後述する。

他剤との比較: 50歳, 男性, 原発性肝癌, 術式は肝右葉切除。この症例は、本治験例(表1)には含まれていないが、止血効果に対してAviteneと従来使用されている局所止血剤Oxycel綿の比較を試みた。成績は写真3~5に示すごとくである。

副作用: 2例に術後、 37.5°C 前後の微熱が約1週間持続した。Aviteneによるものか否かは判定困難であるが、従来経験している術後熱発とは異なる熱型であった。一応、発熱はAvitene使用によるものかも知れぬという程度で報告する。

考 察

今回用いた微線維性コラーゲン止血剤は出血面に接触する血小板を凝集させ、微線維に粘着した血小板が放出反応を起こし、線維組織の間隙に凝集し、血栓を形成して、止血するので、生理的機序に合致した止血剤であると考えられる。本剤の止血効果は血小板との関連が大きいと言える。これら凝固系と本剤との関係について、Abbottら⁸⁾はイヌの頸動脈創傷モデルにおいて高度の血小板減少症(血小板数 $<10,000/\text{mm}^3$)を作製し、本剤の止血効果に対する影響を検討した。実験的血小板減少状態での本剤の止血率は、対照群対実験群(100%:83%)、平均止血時間は対照群対実験群(3.7分, 6.4分)と有意に減少したと報告している。また臨床面では、竹中ら⁹⁾によると、肝硬変合併肝癌(血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 以下)における肝生検部位の出血に対し、Aviteneは15分で無効であったと報告されている。われわれの経験例(血小板数 $8,000/\text{mm}^3$)においては、肝生検部位では良好な止血効果が得られた(止血時間3分)にもかかわらず、同一症例の前述の脾摘部位の止血無効例については、本剤の止血効果と、血小板数との関連性を示唆する症例ではないかと考えられた。また、ほかの症例であるが、胆摘の際、胆のう動脈切離部に無処置のままAvitene止血を試みた。圧迫時間3分で極めて有効に止血効果が得られた。安全を期すため、止血確認後、さらに通常の結紮止血を併施した。この事実、Aviteneの止血効果が高い証拠として考

えられる。

またAviteneの付着性が強固であるという性質は、局所止血剤として優れている一面であり、出血の圧力でAviteneが脱落し、止血効果をさまたげる様なことは見られなかった。

従って、実質臓器からの出血に直面し、従来の縫合止血で臓器損傷を助長する可能性が考えられる場合は、ちゅうちょなくAviteneの使用にふみきるべきと考えられる。止血後に余剰なAviteneを生食洗浄しても止血効果に全く影響を与えないことは、従来の止血剤とは大いに異なる特徴であり、本剤が異種蛋白製剤であることから、止血効果に影響を及ぼさない範囲内で、できるだけ除去しておくことが望ましいと考える。

最後に、本剤の取扱いとして、深部、あるいは小さな創部への運搬に難があり、アプリケーターの改良が早急になされるべきと思われた。

文 献

- 1) Hait MR: Microcrystalline collagen, a new hemostatic agent. *Am J Surg* 120: 330, 1970
- 2) Zucker WH, Mason RG: Ultrastructural aspects of interactions of platelets with microcrystalline collagen. *Am J Pathol* 82: 129-135, 1976
- 3) Mason RG, Read MS: Some effects of a microcrystalline collagen preparation on blood. *Haemostasis* 3: 31-45, 1974
- 4) Abbott WM, Austen MS: Microcrystalline collagen as a topical hemostatic agent for vascular surgery. *Surgery* 75: 925-933, 1974
- 5) Hait MR, Robb CA, Baxter CR et al: Comparative evaluation of avitene microcrystalline collagen hemostat in experimental animal wounds. *Am J Surg* 125: 284-287, 1973
- 6) Kennedy JH, Denniston JC, Baker LE et al: Evaluation of a microcrystalline bovine collagen hemostatic agent in canine solid viscera injury using abdominal impedance plethysmography. *Biomater Med Devices Artif Organs* 3: 451-463, 1975
- 7) 杉山 貢, 林 秀徳, 土屋周二ほか: 術中局所止血の新しい試み—特にMicrofibrillar collagen hemostatの使用—. *日臨外医会誌* 45: 193-200, 1984
- 8) Abbott WM, Austen WG: The effectiveness and mechanism of collagen-induced topical hemostasis. *Surgery* 78: 723-729, 1975
- 9) 竹中賢治, 兼松隆之, 井口 潔ほか: 肝硬変切除面に対する微線維性コラーゲン止血剤(Avitene)の使用経験. *外科診療* 25: 930-933, 1983