THE STUDY OF LOCAL HEMOSTATICS IN THE FIELD OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY

By

H. IMAI

From the Department of Oto-rhino-laryngology, Tokyo Medical College

(Director: Prof. T. Shiroiwa)

Bleeding encountered in the field of oto-rhino-laryngology is mainly parenchymatous in nature. However, very little has been studied about the method of local hemostasis.

Using rabbits, the author studied the capillary blood flow in nasal mucosa and auricles under the microscope, and various local hemostatics were applied and their effects were observed. Results obtained were as follows:

1) Capillary blood vessels in rabbit nasal septal mucosa were specific in their arrangement and in reticular pattern, being different from those in other parts of the body. The similar has been observed in human septal mucosa.

2) The author selected Manetol, one of the tissue thromboplastin preparations, to inject into the tissue for the purpose of local hemostasis. Clinically, this was added to local anesthetic, which was Xylocaine with epirenamine and, injected into the tissue with favorable local anesthetic and hemostatic effect.

3) Hydrogen peroxide solution, an effective local hemostatic for parenchymatous bleeding, was applied and its hemostatic mechanism was studied. It was found that hemostatis was obtained by the occlusion of capillary lumina by oxygen bubbles.

4) As a new local hemostatic, ferric ammonium sulfate (iron alum) solution was used and its prominent hemostatic effect and astringent were reported. Clinically, this solution showed no major destructive effect on the tissue, although some irritation to the tissue was noted. An attempt was made to remove its irritative effect so that it could be used routinely.

耳鼻咽喉科領域の局所止血に関する研究

東京医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：白岩俊雄）

助手 今井 英雄
イマ イ ヒデ オ

目 次

I 緒 言

II 鼻粘膜血行の動態観察

III 各種局所止血剤の止血効果

(1) 実験方法

(2) 局所血管収縮剤

(3) 血液凝固剤

(4) 蛋白凝固及び収斂剤

(5) 蛋白凝固及び腐蝕剤

(6) その他の薬剤

(7) 臨床成績

(8) 小 括

IV 重金属イオン（殊に F^{++} ）の止血効果

(1) 鉄イオン剤使用の動機

(2) 基礎実験

i) pH の測定

ii) 家兎耳介血管による動態観察

iii) 人血清及び血液に対する効果

iv) 組織学的変化

(3) 臨床成績

(4) 小 括

V 総括及び考按

VI 結 論

I 結 言

塩酸エピレナミン溶液、過酸化水素水、塩化第2鉄溶液等は古くから局所止血剤として用いられ、その効果が認められてはいるが、止血の機序はなお十分に解明されてはいない。

耳鼻咽喉科領域では出血に遭遇する機会が非常に多いにも拘らず、出血が実質性出血である事が多く、しかも狹隘な部位からの出血であるため、止血が困難で、何となく上記のような薬剤を経験的に止血に応用し、専ら圧迫止血のみに頼っている感が深い。このために激しい自発性鼻出血や術後性鼻出血、Adenoid 切除や扁桃摘出後の大出血などには大いに悩まされ、時には外頸動脈の結紮を余儀なくされる事すらある。併しそれでも激しい鼻出血は止められないで、内頸動脈から逆流してくる。このような大出血を防ぐためには、先づ血管系の解剖学、血管の抵抗性、血液の凝固系などの全般に亘つた基礎知識を持つて、出血の原因を全身的並びに局所的に究明し、患者の出血傾向を予測して、大出血を未然に防止するよう努力しなければならない。しかしこれとても日常多忙な臨床家にとっては、自から限度があつて完璧は期し難い。一旦大出血に遭遇したらいかにして速かに出血部位を確認し、直ちに止血方法を講ずるか問題である。近來全身的止血剤としてあるいは血管強化剤、あるいは血液凝固促進剤が市販され、実地臨床に応用されているが、出血に直面した際に最も望まれるのは適切な局所止血方法と、強力な局所止血剤である。我が領域では血管系の複雑な解剖学的関係から、特に局所止血の問題が重要視され、採り上げらるべきであるが、從來この方面の系統的研究は至つて少く、経験的乃至は習慣的なものゝみが多いようである。

身体の一部と異り、鼻出血は屢々反復し、止血が困難であるのは、鼻粘膜血管の特異構造に基づくものであるが、過酸化水素水がいかなる機序で止血効果をあげるのか、その他一般に止血液として用いられているものにどんな止血機構があるのか、局所止血に関する疑問は枚挙に遑がない。

著者は出血と止血機構を検討する目的で、鼻粘膜血行の動態を観察し、各種止血剤の作用状況を顕微鏡下に観察し、併せてその臨床効果を検討した。

又たまたま一部の人々に止血液として認められた鉍泉水を入手し、その止血効果を確認したので、その基礎的及び臨床的実験を重ね、その結果耳鼻咽喉科領域の新しい、強力な局所止血液を創作し、これが非常に有効であ

る事を確認した。

II 鼻粘膜血行の動態観察

著者は鼻出血の特殊性に鑑み、鼻粘膜血行の動態を観察するを考え、これを家兎及びモルモットの鼻中隔で実施した。遇々家兎耳介及び家兎腸間膜血行の動態を観察し、これを映画に撮影していたので（後述）、鼻粘膜にも同様の方法を応用して、映画の撮影を行い血流の動態について検討を加えた。著者の猟渉できた範囲では、内外文献に鼻粘膜血行の動態に関する記述は認め得なかつた。

血流の動態に関しては1930年代より種々の報告があるが、そのいずれもが家兎耳介、腸間膜、鼯のみづかき、おたまじやくし、の尾等の菲薄な組織を透過光線で観察している。著者も実質性組織は透過光で観察する事が不能であり、さりとて反射光での観察は不鮮明であり、甚だ不満足であることを悟り、鼻中隔を透過光線で観察することにした。

先づ家兎をウレタン（25%溶液、4cc per Kilogram）で全身麻酔を行つた後、鼻背に沿つて皮膚を縦に切開し、両外側に向つて剝離し、観察の妨げとならないように下顎に向い翻転縫着する。次いで鼻中隔を残して外鼻を削開し、前鼻介を除去する。出血はこの際一時的にやゝ多いが、生理的食塩水の灌流あるいはこれにひたした綿棒での軽い清拭により次第に止血する。この間呼吸を確保するために血液を吸収し、血液の吸入されるのを防ぐ、かくして楔状の鼻中隔が約1cm²露出される。鼻中

第1図

隔血行の観察にはこの程度の露出が適当且つ充分である。顕微鏡は載物台を外し、露出した鼻中隔を対物レンズ直下に挿入し、鼻中隔固定鉗子（自製）でその辺縁を挟んで載物台架に固定（第1図）、断熱フィルターを透過させた顕微鏡光源で $\times 28$, $\times 40$, $\times 70$ 等で鼻中隔の血流を観察した。この際反対側（観察時の下側）鼻中隔粘膜は剝離、除去しておく、像も鮮明となり、撮影も容易である。更に強拡大の観察あるいは位相差による観察は、周囲組織の妨害や鼻中隔軟骨の厚さなどから甚だ困難であり、観察方法についてなお検討中である。

この部位の血流の動態の観察に当って先づ気付くことは、耳介や腸間膜等で見られる血管の樹枝状分岐が甚だしく大部分が細かい血管の網状分布で血行が形成されている事である。これはモルモットでも云えることで、しかもその血管網の形態も位置によつて一様でなく、血管網の下層には所々に側副路と思われる連繫枝が見られる。この他に少数の、血管網には殆んど枝分れをしないで中枢に向つて直行する血行路も観察される。血管網は鼻尖部に近い程網状構造が細かい傾向にあり、尖端部では $10\sim 30\mu$ 程度の細小血管のみで網構が形成され、一見唐草模様風に見られる。（第2図）

鼻尖より約 1cm 後方になると $30\sim 50\mu$ 程度の小血管もこれに加わり、網構はやゝ疎雑となつている。更に後方の鼻尖より $1.5\sim 2\text{cm}$ の位置に至ると、網状構造は更に疎となり、 $30\sim 80\mu$ 程度の小血管の混合も多くな

第2図

第3図

り、樹枝状分岐も見られるようになる。血管構成は辺縁になる程特徴的であつて、家兎耳介辺縁に見られるように、鼻中隔前上縁にも動静脈吻合あるいは Glomus 様血管 (Gefaess-Knäuel) が観察される。

一般に毛細血管網からの出血の動態を顕微鏡下に観察して気付く事は、出血即ち血液成分が血管外に流出するに当つて、血流に中枢と末梢の区別は全くなく、血管破綻部に向つて周囲から血液が集り、同所より噴出するのが認められる。出血に対する生体の自然防禦反応として、血管破綻部より末梢の血行は、出血に逆うような態度をとるのではないかと常識的に考えて見たが、実際にはそのような血流の態度は毛細血管網では認められない、（第3図）このような出血時の血行の態度は、血管の分枝が密になり網構がこまかくなる程より広く周囲に迄及び、血管破綻孔よりの血液の流出は増強され、止血の困難さも増す。

この事は鼻出血、就中 Locus Kiesselbachii からの自発性鼻出血が、時として意外に止血困難で且つ反復性である事の一つの要因とも考えられ、且つ又この部位の易損傷性と云う要因とも相俟つて、その止血には特別の意が払われなければならない事を示している。

III 各種局所止血剤の止血効果

(1) 実験方法

成熟家兎 $2.0\sim 2.5\text{kg}$ の比較的耳介の大きく発達したものを選ぶ。先ず耳介表面の消毒、清拭後小血管乃至毛細血管の豊富な耳介末梢部（尖端）を剃毛し、表皮を露出する。その部分で皮下組織に損傷を与えぬように慎重に表皮のみの剝離を行い、皮下血管組織に刺戟を加えぬよう注意深く皮下組織を露出する。即刻顕微鏡下に、著者考案の固定装置で耳介を固定し、加温せる生理的食塩水や Gey's 組織培養液等を、綿棒、綿球、ガーゼ等に

ひたして、又は Pipette 等で、露出した血管及び周囲組織上に塗布あるいは灌流して湿潤に保持する。この際実験室の室温、湿度、換気等についても充分な留意をする。倍率は $\times 28 \sim \times 280$ を用い、先ず顕微鏡下の肉眼的観察をし、これを 35mm を写真に撮影し、更に 16mm 映画に撮影するなどの方法によつて、血流の動態を記録した。

最初に表皮下の小血管乃至毛細血管の走行や、生理的な血流状況等を観察し、その後で尖端を $20 \sim 50\mu$ 程度に研磨自製の尖鋭な針で、血管壁に損傷を加え、その時に起る血流の変化や出血の状況を観察した。次ぎにこの出血部に各種止血剤を 1/4 注射針にて滴下し、血管破綻個所に起る出血の変化、血液凝固の変化、止血状況、血管内に生ずる血流の変化、血管周囲組織に対する止血剤の影響等について観察を行つた。更に又出血個所の圧迫、氷嚢による出血部周辺の冷却などに対する出血の反応等も実験的に観測した。使用した局所止血剤は次ぎのようなもので、いずれも従来知られている作用機序によつて分類したものである。従つてこの分類は現在では必ずしも妥当とは云えないものがある。

A: 局所血管の収縮作用ありとするもの。

Adrenalin ノルアドレナリン。生理的食塩水 ($50 \sim 60^\circ\text{C}$) コカイン溶液。アンチピリン末又はその溶液 ($10 \sim 20\%$) 等。

B: 血液凝固作用を有するもの。

組織 Thromboplastin 粉末及びそれ等の製剤、血小板製剤、トロンビン製剤等。

C: 蛋白の凝固、収斂作用を有するもの。

アルミニウム塩、5% タンニン酸、2~4% ホルマリン溶液、ピクリン酸、過マンガン酸カリウム、第2硫酸アンモン (鉄明礬) 溶液等。

D: 蛋白凝固、腐蝕作用を有するもの。

塩化亜鉛、三塩化酢酸、硝酸銀、塩化第2鉄。

E: 機械的作用 (吸湿膨化による組織圧迫作用)。

綿花、綿紗、吸収性止血剤 (Gelform, Polyvinyl formalsponge, Oxycellulose) アルギン酸ソーダ、Dermatol。

F: その他の作用によるもの。

Penicillin, 副腎皮質ホルモン剤、過酸化水素等。

以上分類したもののうちより、我々が日常頻繁に利用する Adrenalin, Thrombin, 組織 Thromboplastin ラスチン製剤、タンニン酸、明礬、三塩化酢酸、硝酸銀、Penicillin、過酸化水素水等について、その止血機序と効果を実験的に検討して見た。

(2) 所謂局所血管収縮剤

1000 倍 Adrenalin 液を、前述のような実験操作により、出血している小血管乃至毛細血管 ($40 \sim 60\mu$ 程度迄のもの) に滴下し、その作用を観察して見た。その結果この液は噴出する破綻個所の出血には全く影響が認められなかつた。出血状況はいぜんとして、噴流し、出血は血管外へ拡大し、血管内血流の変化を認められなかつた。結局出血局所の止血は起らず、局所止血の著明な効果は観察できなかつた。やゝ太いと思われる (100μ 以上) 血管 (小動脈と思われる) は、滴下後 2~3 分観察していると、徐々に収縮してくることは認められた。又これに伴つて最小血管 (20μ 以下) 中のある物 (小動脈か毛細血管か不明) は反応性に収縮し、遂には消失するに至つた。しかし一般的にはそれ等の最小血管以外の毛細血管に対しては、Adrenalin 液滴下のみでは、認め得る程の収縮も起らず、又それに関連した止血作用も見られなかつた。反つて毛細血管の一部のものは拡張する傾向すら見られた。たゞ小動脈の収縮のためか、間質組織の軽度の白色化や緊縮化するような感じはあつた。これは局所への血液の供給が減退したためではないかと思われる。

(3) 血液凝固剤

a. Thrombin (持田)

本剤は Prothrombin の転化生成物で、凝血第3相の Fibrinogen を Fibrin に転化し、凝血を完了せしめる作用を有する。白色無結晶形粉末で生理的食塩水に溶解し、又は粉末として局所止血に使用されるものである。この 500 単位のを生理的食塩水 5.0cc に溶解し、その一滴を $50 \sim 60\mu$ の毛細血管の破綻個所へ滴下すると、血管内の血液は破損個所へ中枢側及び末梢側の両方より集中的に噴流する出血が、一瞬にして恰も積乱雲の如き血塊に変じ濃縮されたような流動性、粘着性の血塊となり、著明な凝固状態を呈する。血管内の血流は緩徐となり、遂に停止する。血管外へ流出した血液は Thrombin のために凝血塊を形成し、破綻個所を閉鎖栓塞してしまい、出血は完全に停止する。 $30 \sim 50\mu$ 程度の最小血管からの小出血では、殆んど瞬時に止血した。また予め Thrombin を滴下しておいて、その個所の最小血管を切断すると、出血は破れた所から噴出することなく、恰も切断端の周囲に予め囊が用意されており、その中に血液が流れ込んで行くような感を抱かしめ、間もなく凝血塊を作つて止血する。

b. Manetol (Beyer)

本剤は動物の脊髄より抽出した器官（組織）Thromboplastin と考えられるが、純粋なものではない。無色透明の溶液で、有効性は明らかでない。実験には 1.0cc 注射液そのものを用い、細小血管の破綻箇所より噴出する血液へ滴下すると、Thrombin 程の著明な、強力な凝血は認められないが、出血する血液は一瞬にして血球の凝集を形成し、噴流状より流動性となり、その勢は弱り、出血の進行度は著明に遅くなる。これが緩徐に凝血塊を形成するような形で止血する。止血時間は血管の大小、破綻部の大小、出血の強弱等により異なるが、30～50μ 程度の毛細血管よりの出血ならば 10～15 秒で止血するものゝようである。

なお注射液を希釈して使用した際には同様の所見が認められるが、原液使用の際程、速かに凝血形成は行われないようである。

その外に Tachosty ptan, Trostin の注射液（白色懸濁）を用い、同様の実験を行つたが、血管内の血流の変化、出血状況の変化、凝血塊形成等の著明な所見は全く認められず、局所的止血の効果は殆んどないよう思われた。又 Adona 注射液の原粉末の提供を受けて、これを溶解し、その溶液について同様の実験を行つた結果も、出血状態には何等の影響も認め得なかつた。

その他の臓器製剤である Thrombogen や Thrombin 注射液等も、出血箇所へ使用してみたが、Thrombin, Manetol などに比較して、凝血塊の形成は殆んど認められない。わずかに血球の凝集がある程度ある位のもので、粘着状態もみられず、従つて出血状況には変化が認められなかつた。

著者は以上の血液凝固剤の出血局所に対する使用実験の結果より、Thrombin は従前から純然たる局所止血剤として使用され、その止血効果も優秀なことを再確認したが、器官 Thromboplastin 製剤である Manetol 等が著者の実験結果より、意外に局所の止血にも効果のあることを改めて認識した。

文献的には Manetol の使用成績は殆んどが全身的使用（注射）の報告例であり、局所止血に関するものは甚だ少ない。P. Krahl (1955), Mahmoud Kamal (1958, Iraq) 等は Thromboplastin 製剤を実質内に注射して出血を抑制した症例を報告している。著者は Manetol の局所止血効果を確認するために、これを実質性の組織内に注射して、その局所における止血効果を次のような実験で試験してみた。

動物実験

健康な成熟家兎（2.0～2.5kg のもの）を選び、下肢の内外側を剃毛して筋肉部を露出し、この部位の実地臨床で使用する配合で、Adrenalin 加局麻注射液に Manetol 液を加え、これを皮下及び筋肉内に注射した後、時間の経過を追つて同部に一定の切開を加え、Duke 氏出血時間測定法に倣つて出血時間を測定し、同時にその出血状況を肉眼的に観察した。

なお皮膚、筋に可及的一定の損傷を加えるために、安全剃刃の刃渡り 5mm を含む正三角形の部分のみを露出し、他の部分は厚紙で被覆し、露出部分が全組織内に切り込むように工夫した。切開の部位は十分に緊張し、筋線維の方向に沿つて切り込んだ。切開は確実に同じようには行えなかつたが、出血状況はそのために止血の遅速を生じたと思われる程の不同は認めなかつた。

薬剤非投与例（対照）では切開後、鮮紅色の出血がかなり激しく、30 秒毎の濾紙の清拭（深部は細い濾紙を挿入して清拭）によつても容易に止血しなかつた。（出血時間 No. 1, 6'30" No. 2, 7'00"）

これに反し Manetol 加局麻液を局所に注射した後での切開では、血液はやゝ暗赤色を呈し、流動性を欠き、恰も血液が創面に粘着するようであり外へ流出しない。切開直後は対照例と同様に激しい出血が見られるが、濾紙の清拭により、出血量は急速に減じてくる。

（出血時間 2'30"～3'30"）（第 1 表）

第 1 表 出血時間測定成績

斜線は No. 1 による成績で薬剤非投与時の出血時間（対照）は 6'30"

その他は No. 2 〃 〃 7'00"

	注射後 10 分	30 分
マネトール単独使用	////	3'00"
マネトール 1%キシロカイン 混注	////	3'30"
マネトール 1%キシロカイン 混注 1000倍アドレナリン	2'30"	3'00"

Manetol 単独使用と、局麻剤との混合注射の場合とでは、出血状況は肉眼的に著明な差異を認めなかつたが、単独使用の方が出血が強かつたように思われた。これは混注では局麻剤を含むため、切開の際の安静が保たれ、そのために損傷がより軽度であつたかも知れない。

(4) 蛋白凝固及び収斂剤

a. 5%タンニン酸溶液

タンニン酸末を 5%溶液に調製し濾過したものを、出

血個所に滴下した。滴下と同時に出血個所及び血管周囲組織上に、無数の不定形な小血塊を形成する。これは血液又は組織蛋白の凝集、収斂の結果生じたものと考えられる。この多くの小血塊は血管周囲組織上に附着するが如く、あるいは出血破綻個所を被覆するが如く、全般的にうすい被膜を引伸したような状態になる。この小塊は噴流する血液により順次に多数となり出血個所はこの小血塊片により徐々に埋められる。噴出する血液は次ぎ次ぎに小爆発を起す如く出血を繰返すが、遂には弱り、止血の状態となる。純然たる血液凝固剤を使用した場合の止血機序とは異つた様相を示し、収斂剤の間質に及ぼす作用も無視できないようである。

b. 明礬水

臨床上含嗽などに使用する 0.2 % 明礬水を使用して、同様の実験を行つて見た。併し噴出性出血の場合、滴下する明礬水の量の関係か、濃度の低いためか、出血には殆んど影響を与えない。僅かに周囲組織がやゝ白色に変化するのみで、毛細血管に対する作用も間質の収斂も見られない。タンニン酸の時のような、蛋白の凝集と思われる小塊の形成も観察できなかった。

(5) 蛋白凝固及び腐蝕剤

(a) 10 % 硝酸銀液

(b) 10 % 三塩化醋酸

(a) (b) 共に出血部に滴下すると同時に流出する血流は暗赤色に変わり、凝固著明となり、次いで黒褐色に変じ止血する。併し出血部の血管壁及び周囲組織も相当に強く腐蝕作用を受けるためか、組織全体が萎縮したかのように茶褐色に変化し、侵蝕されて乾燥様となる。顕微鏡下に出血点を續いて詳細に観察することは甚だ困難である。即ち局所の止血以上に血管や組織間質等に腐蝕の侵襲が強力であり、組織標本で検討して見てもかなり深部迄腐蝕作用の及ぶ事が確められた(後述)。

組織の侵蝕される程度に比較すれば、止血作用は必ずしもそれほど強くはないと思われる。寧ろ出血部の組織の侵蝕で二次的に止血をもたらすものと考えられる。

(6) その他の薬剤

(a) Penicillin 溶液

臨床上局所粘膜に使用されている 1cc, 中 5000 単位の溶液を使用する。出血局所に滴下すると流出する血液は瞬時にうすい被膜に蔽われたような外観を呈する。それはタンニン酸の溶液を使用した場合とは一寸異つた感じで、白紙上に墨汁が徐々に、にじむように周囲にゆるやかに拡大する。併し別に血液の凝集又は凝血を弱く起す

ような変化には行かない。更に数滴追加すれば多少その被膜形成様の変化は増強し、血液の粘着性を増してくるようで、出血はやゝ緩徐となるが、完全な止血は認められなかった。20~30 μ 程度の毛細血管の破綻では、数回の Penicillin 液の滴下で完全止血を見たが、それ以上大きい血管の破綻、あるいは激しい出血では、止血は困難のように思われた。

(b) 3 % 過酸化水素水

血管破綻部より噴出する血液上にこの液を滴下すると、顕微鏡の視野は一瞬にして気泡の泡立ちで充満され、視野全面が全く観察できなくなる。滴下 2~3 秒後に生理的食塩水の綿棒でその表面を軽く清拭すると、血

第 4 図

管周囲組織及び血管破綻箇所には、大小無数の気泡が侵入し、全体としてやゝ貧血性を帯びた蒼白色を呈する。出血箇所よりの血流の噴出は完全に停止し、破綻孔は不整形の空隙を作り、そこより既に多くの気泡は血管内腔に侵入し、管内は全体的に拡張され、管径と同大の気泡は管内に数個の列をなしてとゞまり、血流を圧排して停止させ、一時的に完全な空気栓塞を作っている状態が見られる。

併し観察を続けていると、2～3分後より気泡は徐々に血流の方向に向つて移動を起す。換言すれば停滞を余儀なくされていた血行の中へ、極めてゆつくりと一個一個の気泡が移動して行き、遂にはその血液中に吸収され、消失してしまう。

血管内の気泡が消失すると同時に血流が徐々に血管破綻孔に向つて流れ始める、遂に再び血管内の血流は破綻孔より出血を起すようになる。周囲組織下に侵入した気泡もその頃には消失して、貧血様の様相も認められなくなる。斯様にして再び出血が起つてくるまでの全経過を観察していると、この間5～6分であつた。(第4図)

(7) 臨床成績

上述の実験に使用した各薬剤は、殆んど従前より局所止血の目的で広く、屢々使用されていたものである。たゞ余りにも経験的に習慣的に応用されていて、本来の止血機序の様相は全く解明されていないまゝで放置されていたものである。

実地臨床上における出血時の Adrenalin の効果については、改めて言及する迄もない程従来は過大に評価されていたが、その作用が末梢動脈の収縮にある事も周知である。所が毛細血管に対していかに作用するかは、殆んど追求されなかつた。これは著者の実験でもわかるように毛細血管には意外にも余り作用しない事がわかつた。

著者の実験成績より見た毛細血管からの出血に対する各薬剤の作用と、実地臨床上の止血効果とを対比すると、甚だ複雑な問題が浮び上つてきた。これ等の点についてはなお今後の検討に俟たねばならないと考える。

Thrombin の臨床的使用に関しては、溶液の噴霧、Thrombin 末の局所散布等で創面に凝血塊が形成されて附着し、その止血効果の著明なことは一般に知られている。

硝酸銀、三塩化醋酸等は、粘膜の糜爛による出血部に対して、所謂焼灼として用いられている。血液凝固そのものより、粘膜の周囲組織に及ぶ腐蝕作用が強く、従つ

て使用後は痂皮形成や腐蝕部の炎症像が強いように思われる。

過酸化水素水も同様に頻繁に止血、殺菌、防腐に使用されているもので、Adrenalin 溶液と共に Gaze 片に浸して、創面を圧迫すれば、局所は貧血様蒼白となり、暫くは止血状態が保ち得る。例示すれば、上顎洞根本手術の洞内出血時には有効のようである。その他各種の鼻内手術においても同様の良好な効果を得る。その理由は上記の実験よりその止血機序が明瞭であり、これを実地臨床上で観察して見て、その作用の様相を改めて確認したわけである。

Penicillin 溶液は鼻内手術創からの実質性出血ととして滲出してくる出血に対し、これを噴霧することにより著明の止血効果を認めた。我々は鼻内手術創の場合にこの溶液の噴霧を好んで用いている。又 Adenoid 切除、扁桃摘出時等においても、Penicillin 溶液は創面にやゝ軽度の暗赤色、粘着性の血苔を附着させ、止血効果を倍加させた。その他の鼻内手術においても我々は術後 Gaze-tamponade を行う場合には、殆んど常に Penicillin 軟膏 Gaze を使用して良好な成績を得ている。

組織 Thromboplastin 製剤である Tachostyptan, Trostin 等は、強力な Thrombin 生成促進作用を有し、全身の止血効果については定評のあるものである。併しこれ等の局所的効果は認めなかつた。たゞ Manetol は血液凝固性の著明な事、動物実験での局所注射の成績より局所の組織に対する傷害(即ち Nekrose, 炎症、糜爛等を起す作用)がなく Manetol, Xylocain, Adrenalin 等の混用により、局所の止血時間の著明な短縮が認められた。よつて著者はこれを更に実地臨床上、実質性、組織内への局所応用について検討して見た。

試用の条件として 1) 術前に一切の止血剤の投与は行わないこと。2) 注射部位の組織の変化に充分注意すること。3) Manetol と 1% Xylocain の有効な混合割合を考究すること。4) Adrenalin 添加量を一定とすること。等を前提とした。

出血量に関しては局所止血剤の使用の意味からも、全身的止血剤の使用の場合と異り、その精確な計測は甚だ困難で、各手術野の条件の相違も考慮して、経験的に、肉眼的に判定して、次の如く判定した。

(Ⅲ) 殆んど出血のないもの。(Dry)

(Ⅳ) 切開時の出血が既に凝固性が強く、従つて術中殆んど出血しないもの。

(Ⅴ) 切開時には実質性出血が伴うが手術続行中に次

第に凝固してくるもの。

(一) 効果の明確でないもの。あるいは対照側と比較しても差の有無の判定ができないもの。

以上のような規準で判定した。

Manetol 液と、1% Xylocain 注射液の混合比について、1cc: 2cc; 1cc: 3cc; 1cc: 4cc; 1cc: 5cc; 等について、臨床上に実施検討した結果、1cc: 4cc の他は、Manetol の濃度のためか、軽く局所の組織を刺戟するような傾向が認められたので、専ら 1cc: 4cc の割合で混合して、局所注射を施行した。なお局麻剤としての 1% Xylocain の麻酔度に関しては、殆んど変化が認められなかった。

すべての手術例において、5～15分後に切開した場合の共通な所見として、切開創面は暗赤色、血液は濃縮されて流動性、粘性が著明で、容易に凝血塊を作り、対照例の創面のような血液の普通の流れはない。術後の手術創の粘膜は2～3日間暗赤色、一見壊死を起したかの観を呈するが日時を経るに従って、次第に正常の粘膜に復旧した。

第2表 マネトール局所使用成績

	++	+	-
上顎洞根治手術	10	12	9
鼻中隔彎曲手術	4	12	4
下鼻介切除術	2	2	3
扁桃摘出術	13	9	3
鼻出血粘膜下注射	3	7	3
中耳根治手術	2	4	
前頭洞根治手術		2	
喉頭全剝離手術		2	

手術例とし(第2表)で、上顎洞根本手術を行った31例では、手術の反対側を対照として、これに1% Xylocain に Adrenalin のみを添加使用して、その出血状況を比較した。

先づ上口唇粘膜の切開部の周辺に Manetol + 1% Xylocain + 1000 倍 Adrenalin 液を数滴添加したものを注射、5～15分後に切開を加えると、切開創面は既に暗赤色、血液も粘性で流出せぬ状況を示し、Gaze 片にもやや滲透する程度で、粘膜剝離では殆んど出血は認めなかった。洞内粘膜の剝離は術中において最も疼痛を訴えるものであり、この際にも剝離前に粘膜下に混合液の注射を行つたが、上記と同様の所見が見られ好結果

を得た。しかし剝離後の洞底及び側壁よりの骨出血に対しては、薬効は余りないようであつた。その他自然孔周囲の組織の出血に対する止血に関しても、良好のように思われた。

鼻中隔奇形の矯正手術は22例で、無効例2例があつた。手術時の注射法としては、最初 4% Xylocain + Adrenalin 液に浸した Gaze で両側鼻中隔粘膜の表面麻酔後、上記の混合液を切開側の骨膜下に注射、反対側には Manetol を除いた液をもつて同様の局所麻酔を行つた。その後再び Adrenalin Gaze 片を5～15分間粘膜に圧抵後切開を加えた。最も有効例では切開創も殆んど凝血状態で流動性なく、鼻腔底へ流血することもないようであつた。これに次いで有効だつた例は、切開、剝離を行つている中に殆んど止血してしまう状態であつた。本手術で最初の切開を加えた時の出血が煩雜で、そのために粘膜の剝離が邪魔される事が屢々経験されるが、このような場合に本剤の応用は甚だ有効であることを認めた。

無効であつた2例とは、総鼻道底からの骨出血及び血腫が形成されたためのものであつた。

下鼻介の切除術(7例)は、元来粘膜の表面麻酔のみで充分完全に施行できる手術ではあるが、実験的に下鼻介の前端部、後端部附、着部等に重点的に上記の混合麻酔液を注射した後、Adrenalin Gaze 片を5～15分圧抵し、その後で切除したものである。この場合他側を対照として Manetol を使用せずに注射し、両者を比較してその出血状況を観察した。

扁桃摘出術(27例)。2例の効果判定の困難な例を経験した。型の如く表面麻酔後、局所注射では他側を対照として Manetol を用いぬ。かつた上記混合液を扁桃上極、下極及びその周囲へ、なるべく扁桃被膜と思われる周辺へ注置するような要了で薬液を注入し、10～15分後に手術を開始した。対照側では初一刀と共に鮮紅色の血液が流出し、口蓋弓に沿って咽頭へ流下し始めるが、Manetol 使用側では血液は凝固性を呈しており、やや暗赤色をなし、咽頭へ流下の懸念なく、凝血塊として附着する如き感を抱かした。局麻の効果としての術中の疼痛については、殆んどの例において、患者の訴えや態度から判断して、麻酔効果には Manetol の有無にかかわらず差異は感ぜられなかった。術後の状態は加 Manetol の側では、術創全面が暗赤色で、組織の壊死でもあるまいかの観を呈するが、3～4日後にはその色調は徐々に消退して正常に復歸する。対照側とは術創は判然と

異つた所見を示したが、治癒経過については全く同一であつた。無効例としたものは両側術創よりの出血が殆んどなく、比較できなかつた例と、典型的な習慣性 Angina のある埋没扁桃で、以前 Roentgen 照射療法を受けた既往歴のある例である。手術時に癒着が強く、対照側と比してその出血状況は(+)であつた。術後6時間で両側より出血が始り、前、後口蓋弓の縫合を行つた例であつた。

自発性鼻出血症例(15例)、その殆んどが Locus Kiesaelbachii 部位の粘膜の充血、毛細血管の怒張、蛇行あるいは糜爛等による彌蔓性出血が、湧出性のものが多かつた。出血に対しては、一応4% Xylocain + Adrenalin を浸した Gaze 片で出血部を Drucktampon し、又は過酸化水素水等を使用して一時的に止血した後、上記混合液の注射を出血点をさけて、その周辺部に鼻中隔彎曲手術の粘膜下注射の要了で 2~3cc 注射した。そして再び Adrenalin Gaze を約15分間中隔粘膜に圧抵した後除去した。粘膜注射を行つた個所に特異所見は全例に認めなかつた。無効例は頑固な反復性出血を繰返す所謂点状動脈瘤様を呈したもので、注射を周囲粘膜下へ実施しても、噴出状の出血には効果なく、遂に鼻中隔軟骨より粘膜を剝離して、粘膜出血点を広く切除、止血した例である。

その他、応用手術例には中耳根本手術6例の耳後部皮膚切開に際して実施したもの。前頭洞根本手術の2例。喉頭全摘あるいは截開術に実施して好結果を経験した。

以上臨床上 Manetol を局所に応用した症例として、112例の出血に対して局所注射を試みた。その結果全例において後障害を遺残するものなく、局所粘膜の組織の変化も起らず、しかも手術中の出血に殆んど悩まれることなく、容易に手術を進行させる事ができた。

(8) 小 括

上述の実験観察は顕微鏡下において一定の条件のもとに小血管乃至毛細血管の走行、分布、血流の状態、出血に因る変化等を肉眼的に、あるいは写真記録によつて生体で直接観察、検討したものである。

家兎の鼻中隔粘膜の血管網は前端においては密となり、後方に行く程次第に著明に粗となる。その毛細血管網の血流は、中枢又は末梢方向への循環がどのような機構で行われているのが、一見しただけでは複雑で理解できない。出血時には血管の破綻箇所へ集中的に血流が集り、血管網内の血流は反つて活潑となる。鼻出血が反復し易く、しかも止血困難なものである理由の一端が窺い

知れる。更に家兎耳介の小血管及び毛細血管の動態観察を行いながら、各種の薬剤の止血機序を追究した結果、相似作用を有するもの、特異作用を示すもの等、興味ある止血機序を観察する事ができた。

Adrenalin の末梢動脈収縮作用は、昔より広く知られており、手術時には不可欠の薬剤である。著者の実験観察によれば、出血時にこれを出血箇所へ滴下した場合、毛細血管よりの著明な噴出状出血に対する作用は、観察時間の範囲内では認められず、出血も止血に至らなかつた。小動脈と思われる血管は緩徐に収縮を起し、液体の滴下刺激(物理的並びに温度刺激)で一時早くなつた血流も次第に緩慢となる様子が見られたが、毛細血管そのものには直接の影響は見られなかつた。反つて時として毛細血管の一部のものには、緩徐な拡張が起る事が認められた。これは同時に見られたその部の間質組織が、却つて貧血様に白色化するような、血管の周囲組織が収縮してくる所見と考え合せて、興味深く感ぜられた現象である。

この場合毛細血管よりの出血に対する Adrenalin の作用について考えて見ると、小動脈では血管壁に内、外膜及び筋層があるが、毛細血管壁は単なる内皮細胞のみで構成され、その収縮、拡張は外側にある Rouget 細胞により調節されている。今 Adrenalin の滴下によつて、毛細血管は直接何等かの刺激を受け、変化を起す筈である。しかし実際には著明な変化は認め得なかつた。これは Adrenalin の滴下量の不足かとも考え、数回繰返して滴下して見たがその効果には変化がなかつた。こゝで考えなければならない事は毛細血管の直径の大小による血管壁細胞の構造がどう異なるか、あるいは血管運動神経の支配がどう違うかという事である。所がこれらの点に関しては今日なお未だ明確な研究報告は至つて少ない。たゞ毛細血管径の大より小になるに従つて、内皮細胞数、あるいは Rought 細胞の配列が粗になる事は大体認められているようである。このような解剖学的関係から、最小毛細血管に対する Adrenalin の作用は、血管壁自体が無構造にも等しいために、直接作用の及ぶ点も殆んどないのではないか。

Adrenalin を皮下に注射した場合、その部位が次第に貧血様に蒼白化する理由としては、小血管群中の末梢小動脈の収縮により局所への流入血量の減少と、間質組織自体の収縮、又は被圧迫による最小毛細血管の圧迫とがあるのではなからうか。若し間質自体の収縮が起るものとすれば、それには間質組織自体の神経支配がどうな

つているのか、これは今後の研究課題であらう。著者の実験範囲内ではこの点甚だ難解な問題として残るが、毛細血管そのものに対する Adrenalin の作用に関しては、上述の通りで、血管収縮作用は認められない。

この意味で Adrenalin の局所止血剤としての実験成績と、臨床的応用の結果に関しては、その効果はほぼ一致するよう思われた。

局所止血剤の使用について最も注意を要するのは、出血箇所の血液を充分清拭後に出血箇所へ使用することで、流出した血液上へ使用するのは意味が少なく肝心の出血箇所の止血が起りにくい。

Thrombin (持田) の局所止血効果は、凝血性が極めて強力で、優秀であることを確認した。更に鼻内手術 Adrenoid 切除、扁桃摘出術等で、1cc 内 5000 単位 Penicillin 溶液と共に噴霧する場合には Penicillin の Thrombin 形成、凝血作用などと相俟つて、その効果を倍加する感があつた。

組織 Thromboplastin 製剤である Tachostyptan や Trostin 等の、出血箇所への応用についても、実験的に検討して見たが、その結果は期待外れであつた。

Manetol (Byer) の局所的止血作用は、実験の結果からも確実に認められ、その止血効果は実地臨床にも応用できる事を認めた。しかし本剤の止血機序に関しては未だに明らかでない。その構成成分を追求して有効成分を解明する事ができれば、止血機序ももう少し知れるのではないかと考える。著者は実験成績の効果を考へて、これを実地臨床上で応用するため、予備的の動物実験を行つて見た。即ち 1% Xylocain 液に Adrenalin 液を添加し、これに Manetol 液を混用した所、切開は無痛に、安静裡に実施でき、しかも凝血の形成が顕著で、出血時間は短縮し、局所的止血に著効を認めた。加えて、局所組織に対する傷害も全く認められなかつた。これらの実験成績に力を得て、著者はこれを実地臨床に応用、実施して見た。

所で実地臨床上の手術に際しては、色々の条件が患者の出血状態に影響する。個人差、病巣の病変度の相異、手術時の精神的不安感、手術手技の巧拙等いずれも出血状況を右左する。又病巣の完全な掻爬、あるいは摘除を要する手術では、患者の痛みの程度や、術創の状態などによつて出血の状況も変り、手術時間の長短でも出血量は異つてくる。これらの条件を考えると、Manetol と局麻剤を手術箇所へ併用する事は、疼痛を消し、出血を制禦し、延いては手術時間を短縮する事からも、実際の

手術に対して非常に大きな役割を演ずる事になる。

実際には Manetol 1cc と 1% Xylocain 4cc とに Adrenalin を添加しても混合による濁濁、沈澱などの変化は全く認められない。これを手術野へ浸潤麻酔として注射してから、手術を開始する迄の時間は 10分～15分が是非必要で、又この位待つと最も有効である。

Manetol を局所に使用した場合の切開創面や術創は、暗赤色のうすい凝血塊が附着して出血せず、軽度の浮腫状を呈するが、時間と共に色調も正常に回復して何の後貼像も残さず、総数 112 症例に組織的障害及びその他の事故は皆無であつた。

就中最も實際的に応用できて有効と確信したのは、扁桃摘出術における局所浸潤麻酔の場合であつた。手術時の出血予防や防止に著明な効果を認める事ができた。

かように全身的には静注により、局所的には皮下筋肉注射によつて止血効果が期待でき、臨床的にも簡単に応用できてしかも副作用の懸念もないと云う事実は、日常の実地医療には非常に有益であると思う。我々はこの方法を専ら愛用している。

10%硝酸銀、10%三酸化醋酸は共に実験的にも、血管及び組織に対する侵蝕が明確に認められ、止血そのものよりも周囲組織の腐蝕効果が大きく、従つて病巣に痂皮の形成、粘膜の糜爛、炎症の遺残等も見ると考えると、止血の目的には余り適当ではないように考えられた。

過酸化水素水の止血実験は非常に興味あるものであつて、化学的、物理的な機序によつて一時的ではあるが、殆んど完全な止血ができる事を観察した。

この薬剤は広く一般に普及されているためか、使用に当つても創傷面の殺菌、消毒、手術的には止血にも使用され、反つて本来の局所止血機序については注意されていなかった観がある。

本剤の特徴とするところは、酵素 Katarase によつて容易に酸素と水に分解する事である。この Katarase は生活細胞中に存するために、過酸化水素水が動物組織、血液、膿、細菌、等に接触すると、直ちに酸素を発生し、酸化作用が行われることがある。この強力な酸化作用による爆発的圧力をもつて、発生機の酸素は血管内に侵入して、一時的にも完全な止血を起すのであろう。この止血機序の様相は解明して見れば甚だ簡単であつた。若し実地臨床上の大小の出血に対して、各種の止血剤の止血機序が解明されれば、止血方法の選択もでき、合理的に迅速に、止血処置を施す事も可能な筈である。併し

止血機序そのものが極めて複雑な作用の集合であるため、この問題はなお今後の多くの研究課題として残るものと思う。著者等はそれらの一つずつでも解明して行く事に重大な意義を感じている者である。

IV 重金属イオン（殊に Fe^{2+} ）の止血効果

(1) 鉄イオン剤使用の動機

著者は某日外来に通院中の、鼻中隔彎曲症のために鼻閉を主訴とする患者の中隔矯正手術を行う事とした。その際患者より、若し手術の際に出血が予想されるなら、止血に著効のある佐賀県の鉱泉の水を使用して貰うように知人（外人牧師）にすゝめられたと言つて、持参してきた。殆んど無色透明の液体の使用を要請された。著者は半信半疑でこの液を受取り、一応動物実験を試みた所、出血した血液が一瞬にして特異な凝血塊を形成して止血したため、非常に興味を感じた。そこで早速この鉱泉の出所を確かめようと考えたが、先ず取敢えず鉱泉の分析を東京医科大学化学教室三坂教授に依頼し、又一方東京薬科大学薬化学教室の吉田氏及び某製薬会社にも分析を依頼した。

第3表 止血泉の分析結果

○ pH = 2.7	
○ 色 弱黄色澄明酸性味	
○ 成分 陽イオン	
Fe ⁺⁺⁺	218.1 mg
Al ⁺⁺⁺	145.9 mg
Mg ⁺⁺	113.5 mg
Ca ⁺⁺	71.5 mg
Fe ⁺⁺	15.95mg
陰イオン	
SO ₄ ⁻⁻⁻	1811.2 mg
HSO ₄ ⁻	489.2 mg
Cl ⁻	6.97mg

第4表 試験液の分析結果

pH: 2.3	
色: 黄褐色沈澱	
成分: 陽イオン	
主成分	Fe (3価)
副成分	2価
微量成分	2価 + 3価} → 3価?
	Al
	Ca, Mn, Na, K,
	Mg は痕跡程度
陰イオン	
主成分	SO ₄ ⁻⁻⁻
副成分	Cl ⁻
泉質の推定: 酸性明礬緑礬泉	

その結果は第3表、第4表の通りで、いずれも主成分は硫酸第2鉄アンモン（鉄明礬）であり、鉄は3価又は2価で、副成分は Aluminium で酸性明礬緑礬泉と推定された。吉田氏はこの成分を指標として、日本温泉研究所で調査の結果、九州佐賀県の天徳鉱泉のものと成分が一致すると断定した。その後苦心して同鉱泉の古くからの文献を入手し、明治中期より北里（柴）博士を始め諸医家の、この鉱泉についての実験記録を読む事ができた。当時の実験成績ではこの鉱泉は殺菌性が強力で、強い酸性反応を呈し、収斂性が非常に著明であると述べてある。従つて薬効としては所謂慢性胃腸薬として市販され、知る人々に愛用されていたらしい。たゞ止血に関しては何の記録もなく、効能書きもないまゝ、経験的に多少応用されていたらしい。

以上の事実から、この鉱泉の主成分である硫酸第2鉄アンモン $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ （鉄明礬 Isen Alum）について、文献的に考を察加えて見た。

鉄明礬は最初は緑礬と混合されていたものであるが、実際には粘土、殊に鉄礬石（ボーキサイト Bauxit） $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の原石中に多く含有され、無色の結晶（等軸晶系）ではほかの明礬と同形で混晶を作っている。鉄明礬の結晶が普通紫色を帯びているのは、不純物として微量のマングンを含有するためである。Anmonium, Kalium 鉄明礬の2種が普通で、化学工業的には硫酸鉄(Ⅱ)の水溶液を硝酸で酸化し、硫酸塩を加えて結晶させて作る。Anmonium 鉄明礬 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ は比重 1.17 で、無水物で、水に対する溶解度は 44.15g/100g (25°C)、緑色を帯びた淡褐色の水溶液で、加熱して分解すれば酸化第2鉄となるものである。主として化学工業試薬品として使用されている。

著者はこゝで重金属塩類で止血作用の認められている塩化第2鉄を始めとし、硫酸第2鉄アンモンに近似する硫酸第1鉄アンモン（モル塩）、硫酸アンモン、硫酸第1鉄、明礬等の夫々について、下記項目に従つて、夫々の止血作用を実験的に検討して見た。

(2) 基礎実験

i) 各溶液の pH 測定

硝子電極 pH 計を使用し、夫々の結晶を蒸留水 (pH 68 ~ 7.2) に溶解して、その pH 値を 3~4 回測定し、夫々の平均値をとつた。その結果は第5表に示す

ii) 家兎耳介血管による動態観察

家兎耳介の表皮を剝離し、血管を損傷し、出血を起させる。これに試験液（鉱泉）を滴下すると、出血する血

第5表 各溶液の pH

溶 液	%	pH
試 験 液		2.0
硫 酸 第 2 鉄 ア ン モ ン (鉄 明 礬) (鉄 ア ラ ム)	1% 5% 10%	2.1 1.7 1.6
硫 酸 第 1 鉄 ア ン モ ン (モル塩)	5%	2.9
硫 酸 ア ン モ ン	5%	5.6
硫 酸 第 1 鉄	5%	2.5
塩 化 第 2 鉄	5%	1.4
明 礬	5%	3.0

液は試験液の中に積乱雲の如く、あるいは噴煙のように徐々に拡がる。この血液は次第に暗赤色から黒褐色に変じ、凝血塊を形成する。凝血塊は顆粒状泥状を呈し、完全に停止する。激しい出血に対しては、滴下、清拭、滴下、清拭を数回繰返す中に同様の状態で止血する。試験液を浸した綿棒、又は小さな綿球等で圧迫を加えれば、止血は当然促進される。

硫酸第2鉄アンモン（鉄明礬）溶液で上述のような実験を行うと、肉眼的に極めて類似した現象が観察される。溶液の濃度は1%より5%、更に10%と濃くなるに従って、凝血及び血液の変色が速く、著明であるように思われた。しかし試験液の反応と比較すれば、5%溶液が最も近似しているように思われた。

止血後、凝血を清拭すると、表皮の剝離された全面が黄褐色に変色されていることを認めた。

なお非滅菌試験液（鉍泉）。（煮沸滅菌すると著明な褐色の酸化第2鉄の沈澱を生ずる）これを約5ccを家兎の耳介皮下に注射した所、3日目に注射箇所周辺の発赤、灼熱、6日後に肥厚、一部落屑様となり一部に痂皮形成をきたし、その後瘢痕萎縮の状態を示した。

5%硫酸第2鉄アンモン溶液（同上理由により非滅菌）の皮下注射でもほぼ同様の変化が認められた。

更に血液寒天培地に試験液（鉍泉）を塗布して、菌発育状態を検したが、24時間、48時間においても全く無菌状態で、酸性度の強いためかとも考えられた。これは鉍泉の殺菌力を検した昔の報告（北里博士の）とも一致する成績である。

iii) a 人血清及び血液に対する作用

小試験管に人血清 1～2cc を取り、各溶液の数滴を滴

下して、その蛋白凝血変化を肉眼的に観察した。その結果著変を認めないものは次ぎのものであつた。

硫酸 Anmon 5%溶液 ……変化を認めず
Thrombin (100 単位を 0.5cc に溶解) ……変化を認めず
硫酸第1鉄5%溶液 ……軽度濁濁
硫酸第1鉄 Anmon 5%溶液 ……軽度濁濁
著明な変化を認めたもの。

天然止血液（試験液—鉍泉） ……白褐色濁濁
鉄明礬 5%溶液 ……褐色濁濁
塩化第2鉄5%溶液 ……黄色濁濁
明礬 5%溶液 ……白色濁濁

試験液（鉍泉）及び鉄明礬溶液は大体同様の凝固塊を形成したが、その色調は異つていた。

b. 人血液に対する作用

新鮮な血液を4滴宛硝子板上に取り、各溶液を1滴宛滴下して肉眼的にその変化を観察し、同時に滴下後、3/30、1/6、10/、10/ に写真撮影を行った。その結果は第6表の如くで。

第6表

対照。血液4滴のみで無変化。

試験液（鉍泉）は暗赤色で境界の鮮明な円形塊を生ずる。

10%、5%（滅菌濾過）、5%、1%鉄明礬溶液では、試験液に類似した円形塊を生じ、濃度の高いもの程、暗赤色が強いように思われた。滅菌濾過液はその上澄液を滴下（黄褐色の酸化第2鉄の沈澱著明）したが、変化は肉眼的に非滅菌のものと同一であつた。

Thrombin (100 単位を 0.5cc に溶解) は辛うじて認め得る程度の塊を形成したようである。

5%塩化第2鉄溶液は各溶液中最も著しい変化を示した。即ち暗赤色（黒褐色）の円形型を生じ中央部は時間の経過と共に乾燥様状態を示した。

5%硫酸第1鉄、硫酸第1鉄アンモン、硫酸アンモン等は変化は認められなかった。

5%アルミニウム明礬は帯白色（淡紅色）で境界不鮮明な円形塊を形成した。

又出血部に試験液を滴下した時生ずる黒褐色凝血塊を、顕微鏡下に観察せんとし、血液と試験液が混合した瞬間に Blut の Strich Präparat を作製して観察した。それによると赤血球が遊離している個所と、又互に接着している個所がはつきりしており、一方全く赤血球の一団の塊りがある。これは多分赤血球が破壊されて凝集したものと考えられる。（第5図）

iv) 組織学的変化

家兎の下肢の内側を剃毛し、安全剃刀で乱切を加えて、夫々に試験液、10%鉄明礬溶液、10%硝酸銀溶液、10%三塩化醋酸溶液を塗布し、48時間後に局所を切除、10% Formalin 固定、組織標本を作成して、Haematoxylin-Eosin 染色で観察した。

対照（乱切のみのもの）100×（第6図）。

上皮細胞層は軽度の糜爛を呈し、上皮の剝離が認められ、一部に血栓形成（血液凝固）あり、白血球の遊出は認められない。

第5図

第6図

第7図

第8図

第9図

試験液（鉄明礬）（第7図）

乱切により上皮細胞層は破壊されて不規則となり、全面に血塊が形成され、一部は剝脱し、網状層の間隙には線維細胞の膨化及び軽度の白血球の遊出が認められるが、炎症像の所見は認められない。

硫酸第2鉄アンモン（鉄明礬）溶液（第8図）

上皮細胞層は厚い凝血塊の層に被覆され、余り明らかに見られない。上皮下の結締組織細胞における形態的变化は認められないが、多少の白血球の遊出が認められ、軽度の炎症像が認められる。

第 10 図

第 11 図

10%硝酸銀溶液 100× (第9図)

上皮細胞層には厚い凝血塊が附着し、なおその上に厚い痂皮形成が見られる。上皮細胞層及び結締組織細胞の配列は乱れ、侵襲破壊が強く、線維の膨化、網状細胞間隙に血栓、多数の多核白血球の遊出も認められ、中等度の炎症像が窺われる。

10%三塩化醋酸溶液 100× (第10図)

上皮細胞層は殆んど崩壊消失して、染色度弱まり、生体染色の感じがなく、網状層のみ粗鬆で多少判別できる程度である。顆粒細胞も殆んど不明で、組織破壊像も著明で、400×では白血球、リンパ球等の遊出が多かつた。

以上の各所見により明らかなように、組織の侵蝕作用は各々異っている。先ず、試験液では上皮細胞上に生じた凝血塊の収斂反応が強く認められた。10%鉄明礬液は上皮細胞全面にわたり厚い凝血層を形成した。これは試験液に比して鉄明礬液の方が酸性度が強いためかとも考えられる。結締組織に及ぶ侵襲の影響は、軽度の白血球遊出を認める程度にすぎない。10%硝酸銀液では組織蛋白凝固による痂皮形成の強さが見られて、全層に及ぶ急性炎症像が窺知できる。10%三塩化醋酸に至っては、組

織細胞全体に最も激しい侵蝕破壊が明確に認められた。

更に5%鉄明礬溶液を下鼻介切除予定者に3日前より塗布し、切除後組織標本を作つて観察すると、創面は強く収斂され、表面は膜様に被包され、上皮細胞、線毛上皮は一部剥脱するが、基底細胞には形態的变化は殆んど認められない。侵蝕程度の様相が確認できた。(第11図)

(3) 臨床成績

上述の各実験、組織学的観察などより、硫酸第2鉄アンモン(鉄明礬)溶液の種々の優秀な止血作用が明らかになった。即ち強い血液凝固作用がある事、著明な収斂作用がある事、この両者が相俟つて止血効果が迅速である事、局所の組織細胞に及ぼす侵蝕の影響が軽い事。痂皮形成を伴わない事等の卓越せる作用を確認し得た。

従来より局所止血剤として、粘膜収斂、蛋白凝固、腐蝕作用などを主として、広く使用されている塩化第2鉄、硝酸銀、三塩化醋酸等と比較して、鉄明礬溶液は血液凝固作用も非常に強力であり、局所の組織細胞に対する障害も甚だ少ないことなどから、著者はこれを実地臨床例に応用して見る事に決定した。

硫酸第2鉄アンモン(鉄明礬)結晶をそのまま蒸溜水に溶解すると、容易に溶けて、夫々、1%、3%、5%、10%溶液を調製できる。これを実地に試用して見ると、濃度の濃い程、血液凝固形成は強力で、止血効果も著明である。併し1%溶液は他の薬剤とくらべても、それらより一層有効であると認める程の効果はない。3%、5%、10%溶液位が実地臨床には使用できるようである。

鼻出血症例について。

粘膜創面の瀰漫性出血には、5%鉄明礬液を浸した綿棒で出血部に塗布すると、直ちに中心部より黒変し、綿棒の先端に凝血塊の一部が附着し、出血は徐々に弱まり、止血状態になる。湧出性出血には、綿棒、綿球、ガーゼ片に鉄明礬液を浸して、出血部位に軽く圧迫を加えてみると、粘膜創面の周囲は収斂作用により、緊縮、乾燥し、出血部は淡黄褐色を呈し、血液は黒変し、凝血塊を形成して出血は認められなくなる。

反復性鼻出血のような、連日の出血により、Kieserlbach 部位粘膜に凝血痂皮が形成され、粘膜周囲は充血、腫脹、毛細血管は怒張し、糜爛状を呈している所へ、周辺より出血創面上へ刷毛で塗るように鉄明礬液を数回塗布すると、痂皮は次第に落屑状の小塊となり、剝脱して粘膜その物が露出される。この粘膜に対しては既に出血することなく処置することができ、局所粘膜に対する収斂作用の好結果を確認できる。

10%溶液は湧出性噴出状の激しい鼻出血に対して鉄明礬液をガーゼ片に浸して出血部に圧迫タンポンを施せば5~10分間後には殆んど止血する。併し10%鉄明礬液は粘膜面に一時的刺激が強く、患者によつては局所に疼痛を訴えるものもある。10%溶液はこのように相当激しい、止血困難と思われる出血に対して使用する以外は使用をさけた。

手術時の局所使について。

耳鼻科領域の手術に対して、著者は殆んどあらゆる場合に5%鉄明礬溶液を試用して見たが、大体常に良好な結果を得た。その顕著な例を挙げて見ると。

鼻内手術では、5%溶液をガーゼ片に浸して出血創面に圧抵すると、直ちに赤褐色の血液凝塊を形成し、血液は粘着性となつて止血する。

上顎洞内の骨出血に対しても甚だ有効で、過酸化水素水で一時的に止血し、次いで5%溶液を浸したガーゼ片で圧迫すると、止血効果は倍加される。

扁桃摘出術及び Adenoid 切除術においては、最も切実にその止血効果の真価が認められる。扁桃の剝離、摘出中の出血には、それが激しいものでない限り、使用をしないようにした。何故なら、これを使用すると手術野が凝血塊のため変貌して、手術創の明視が困難となることがあるからである。併し摘出後の創面、殊に下極の周辺部より出血が認められるような場合には、鉄明礬液を浸した捲綿子又は綿球等で、2~3回軽く1~2分間圧迫を繰返していると、剝離創面は止血、収縮して、乾燥状になる。血液は特有の褐色を呈した凝血塊を形成し、捲綿子又は綿球を除去する際に多少、粘着性のためか抵抗を感じる。創面は全く黄褐色乃至黒色の凝血層で覆れて完全に止血し、咽頭壁への僅量づゝの血液流下の懸念もなくなる。若しなおどこかに一部に出血を認めるようならば、この液を綿球に浸して、タンポンを施し、多少の圧迫をした後、放置しても、後出血の心配はなかつた。剝離の際の出血、又は摘出後の出血がやゝ多量の場合には、出血量に比例して凝血塊の形成も大となり、小児の場合などにはこれが咽頭壁に附着し、気道を閉塞するような感じが起る事もある。このような場合著者は吸引器でこれを処置した例もある。殊に Adenoid 切除に際しては、屢々この種の経験をした。扁桃摘出例で後出血例は経験しなかつたが、手術創面を一見すると、若し凝血塊が創面より剝脱した場合には、再び出血が予想されるような懸念もあつた。しかし實際上では強力な収斂作用による組織や血管壁の緊縮が起つているためか、そ

のような危惧はなかつた。

術後、鉄明礬液の塗布創面はやゝ汚なく黒褐色を呈しているが、2~3日間で正常の創面に復して白苔が附着してくるようになる。個人差により時には粘膜創面の辺縁、即ち前口蓋弓の周縁に沿つて発赤、腫脹、紅暈など認め、軽度の炎症像と、創面の疼痛と薬液がしみるための痛みが増強する例もあつた。Adenoid 切除術においても、咽頭捲綿子で薬液を2~3回塗布、圧迫する事で著効が認められた例が多かつた。

喉頭全摘出術においては、最も注意を要する事の一つに、気管切開孔内への血液浸入がある。これを防ぐため術中絶えず監視せねばならない。この場合に本剤をガーゼ片に浸して、気管切開孔の周辺に堰を設けるように当てゝおけば、気管内への血液流入が阻止されて便利である。

下鼻介切除後創面に直ちに5%溶液を浸したガーゼ片を当て、完全に止血させ、その後 Penicillin 軟膏ガーゼで創面をつゝんでおけば、術後の出血の予防ができる。

以上例挙げたように手術時の出血に応用して、その特異な止血効果は手術を容易にして、その成績を良好にするのに大いに役立つた。

又一方この溶液の強力な収斂性を臨床上に利用した例を挙げると次ぎのようなものがある。

即ち口内炎(アフタ性、あるいは潰瘍性)、急性扁桃炎、咽頭炎、口腔粘膜の潰瘍形成、白血病や再生不良貧血等による歯肉潰瘍又は出血等の場合である。これ等の場合に見られる粘膜の充血、浮腫状腫脹、急性炎症像、糜爛、痂皮形成等の症状に対してこの溶液は局所粘膜の組織蛋白と接触して不溶性化合物を作り、これが偽膜状に組織を被覆して、一方では外来の刺激を遮断し、内部では腺の分泌を抑制する。従つて局所の組織は緊縮し、乾燥し更に毛細血管壁にも直接に作用が及んで血管は収縮され、局所的に貧血状となり、腫脹は減退して消炎作用としての効果が生ずる。従つて本溶液はその酸性を低くして、刺激性を緩和すれば、慢性及び急性の炎症性疾患にも非常に有効に作用する局所塗布剤であると思われる。

上に例挙げた再生不良性貧血症の患者の歯肉出血についても、内科医は反復出血に伴う患者の訴えに悩まされていたが、本剤を使用し始めるに及んで、歯肉潰瘍部の糜爛、腫脹、出血は7日間で殆んど消失、軽快した。

5%と3%溶液の使用区分については現在未だその使

第7表 臨床使用例

患者名	年齢性	病名	試験液の使用法	止血状況	副作用
鈴木	29 ♀	下口唇嚢胞	綿球にて塗布	直ちに中心部より黒変して止血	なし
安永	29 ♂	鼻中隔腫瘍	綿棒にて塗布	出血多量、他の止血剤より速効	〃
藤原	18 ♀	習慣性アングリーナ	咽頭捲綿子にて数回圧迫	周辺部より血液に黒く凝固し止血	〃
渡辺	55 ♂	舌潰瘍	〃	〃	〃
内田	41 ♀	慢性肥厚性鼻炎	ガーゼに浸し挿入	黒褐色に凝血を作り著効	〃
鈴木	9 ♂	習慣性アングリーナ	咽頭捲綿子にて数回圧迫	凝血不良の患者止血効果やゝ良	塗布時辛いと訴える 周囲粘膜黒く着色
高橋	35 ♀	アレルギー性鼻炎	ガーゼに浸し挿入	黒く凝血、止血	なし

用の適応を確定できていないが、粘膜創面からの出血に対しては5%溶液を、粘膜の炎症性変化には3%又はそれ以下の濃度のものが適当ではないかと考えている。

例えば喉頭炎に対する喉頭注入には3%以下の溶液とAdrenalin液の混合液を用いて実施している。

本溶液の副作用に関しては殆んど言及する余地がないが、術後の創面に塗布する場合、人によりしみる感じが、かなり強い。勿論これには個人差があるが、疼痛は一時的で、強烈なものではない。我々は既述のように溶液の変更、pHの増加、局麻液の添加等を工夫している。(第7表一部症例)

(4) 小 括

某外来患者より提示された天然止血液の分析した結果、酸性明礬緑礬泉で、その主成分は硫酸第2鉄アンモン $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ (鉄明礬 Isen Alum) であつた。それが佐賀県多久町の天徳鉱泉のものであることも判明した。

しかもこれは文献的にも古く明治時代に諸医家により、その薬効は証明されており、強力な酸性、収斂性、殺菌性の鉱泉として、多くの慢性胃腸疾患に有効であるとし一般に使用されていたものであつた。唯々その止血作用に関しては、何の記録も残つていず、一般にも殆んど注意されていなかったものである。

著者は本液の分析結果より、この鉱泉の主成分は硫酸第2鉄アンモンである事を知り、これが何故に止血に有効であるかと、薬理学的に検討してみた。

局所作用の立場から見ると、2価の Fe^{++} と3価の Fe^{+++} の鉄塩がある。即ち第1鉄塩と第2鉄塩があり、

第1鉄塩は不安定で容易に酸化されて第2鉄塩になり易い。第1鉄塩は蛋白質を凝固する性質はなく、生体細胞を刺激する作用もない。第2鉄塩は甚だ安定で且つ蛋白質を凝固し、生体細胞を刺激する性質がある。

吸収作用から見ると、鉄化合物を有機的結合鉄化合物と無機的結合鉄化合物とに分類できる。溶液中より鉄イオン反応を現し得るものは後者に属する。この無機的結合鉄化合物には単純なものに還元鉄、硫酸鉄、塩化鉄、硝酸鉄がある。

鉄はこれらの化合物から容易に解離して陽イオン鉄となる。硫酸第2鉄アンモンは安定な複塩であり、その溶液中で2価 Fe^{++} は酸化されて Fe^{+++} の陽イオンとなつて存在する。所謂第2鉄塩の性質を有している。

こゝで重金属塩類の組織に対する作用を考えると、重金属は元素としては作用しない。その塩類が水に溶解して、金属イオン即ち酸化金属イオンと酸残基イオンとに解離するとき、特異作用を現わすものである。解離した金属イオンは蛋白質と結合して、金属蛋白 (Metalalbuminate) を形成し、酸残基イオンは蛋白質より水分を奪い、これを破壊し、更にこのために生じた酸もこの破壊を助長する。この性質も重金属塩類は殺菌作用を現わすことになる。またこの際生ずる金属蛋白、即ち痂皮は、その性質次第で異なるが、金属蛋白が易溶性で、過剰の蛋白質や食塩に溶けるものであると、破壊作用は深部に迄及び、腐蝕即ち組織の破壊作用を起す。若し金属蛋白が不溶性で過剰の蛋白質や食塩に溶けない性質の物だと、接触面に固い被膜を形成して、深部への侵襲は起らない。

硫酸第2鉄アンモン（鉄明礬）は後者に属し、局所の組織蛋白と不溶性の化合物を作り、これが局所を膜状に覆い、細胞間隙やリンパ間隙を閉塞し、腺の分泌を抑制し、組織を緊縮、乾燥し、更に組織の収縮は直接小血管をも圧縮し、血管は収縮して局所は貧血性になる。従つて血管壁よりの血漿の滲漏や白血球の遊出は阻止され、腫脹は減退し、炎症と正反対の方向に変化する。これが重金属塩類の消炎作用として認められるのである。

これらの作用に随伴して、1) 血液を凝固し、血管を収縮する結果、止血作用を現わし、2) 沈澱物の形成による外来刺激の防禦は鎮痛作用として現われ、3) 局所の組織の緊縮、乾燥は細菌の発育、繁殖を著しく阻害し、更に収斂作用による局所蛋白類の凝固作用が直接細菌を刺して、防腐作用を呈するのである。

このような性質を考えて、著者は近似する一連の重金属塩類、即ち塩化第2鉄、硫酸第1鉄アンモン（モル塩）、硫酸アンモン、硫酸第1鉄、アルミニウム明礬等の各5%溶液を調製し、そのpHを測定して比較した所、塩化第2鉄が最も酸性度が強かつた。人血清及び人血液に対する実験ではThrombin（持田）をも加えて、夫々の凝血変化、血清蛋白の変化等を比較して見た。その結果は試験液（鉍泉）、硫酸第2鉄アンモン、塩化第2鉄、アルミニウム明礬液以外は変化が認められなかつた。

動物実験で、顕微鏡下の観察では、試験液（鉍泉）及び硫酸第2鉄アンモン（鉄明礬）溶液等は、出血部へ滴下した所、凝血形成が明瞭に見られ、血液は黒褐色に変化して凝塊を形成し、止血効果の著明な所見を得た。

古くから局所止血剤として使用されていた塩化第2鉄については、pH 1.4で酸性度が強く、血清や血液の凝固性は認められたが、動物実験では局所組織の侵襲作用が強く、硫酸第2鉄アンモン程に顕著な止血効果は得られなかつた。

耳鼻科領域で従来最も屢々使用されている硝酸銀溶液や三塩化酢酸等の使用後の組織学的所見からも硫酸第2鉄アルモン溶液が上皮細胞層や結締組織細胞に対する侵蝕度、即ち反応性炎症像が最も軽微である事が明らかに観察できた。この事は実地臨床に注目し値する事と信ずる。

著者が試験した臨床例のすべてにおいて、今迄局所止血剤として使用されてきた他の同種の薬剤に較べて、血液凝固性の迅速さ、強力さ、収斂性の顕著なこと、及び殺菌防腐作用なども認められる事などから、硝酸銀や三塩化酢酸より、はるかに優秀なものと考えられる。この

溶液は、調製が簡易であり、格価も安易なもので、実地臨床に見逃すことのできぬ要素を持っている。

なお本溶液の強い酸性（pH1.7～2.0）は硫酸のためかと考えられる、局所使用の際の「しみる」という刺激に対して、著者等の教室でその後、検討した。先ず鉄明礬溶液そのものの作用を保持したまま、そのpHを上昇し、且つ刺激を緩和させて、凝血力に影響しない薬物を選ぶと、硫酸アンモン、アンモニア溶液以外には薬化学的に安定なものはない。実験的には、硫酸アンモンは鉄明礬溶液中に複々塩として存在して、最も適当かと考えられたが、第8表に示したように凝血力が著明に減弱し

第8表

5%(pH2.0) Ferrialum	5%(pH6.8) 硫酸アンモン	pH	沈 その他肉 眼的変化	凝 血力 に対する 作用
8cc	1cc	2.0	(—)	Ferrialum 単独より凝血余り黒変せず。やうすい。
8cc	2cc	2.0	(—)	同上
4cc	4cc	2.2	(—)	更に凝血は柔かく黒変化も少ない
4cc	6cc	2.3	(—)	褐色変化するが凝血が甚だ弱い
4cc	8cc	2.32	(—)	褐(白)色に変化殆んど凝血性なし
5% Ferrialum	10%(pH1.45) アンモニア溶液			
6cc	1cc	0.9	褐色雲架状の沈澱を生ずる	黄白色に変化殆んど凝血性なし
5% Ferrialum	4%(pH7) Xylocain			
8cc	2cc	2.25	(—)	殆んど Ferrialum と同様の凝血性を認む

た。アンモニア溶液は、沈澱を生じて凝血性は殆んど失われてしまった。4% Xylocain 液 2cc を5%鉄明礬溶液 8cc に混合して pH2.25 となつたものは、凝血性は全く変化なく Xylocain 液が強酸、強アルカリ液中でも分解せず、安定なものであるために、疼痛刺激に対しては最も適当な配合剤と考えられた。なお鉄明礬溶液を煮沸すると、pH はやゝ酸性度が強くなり、軽微な混濁を生じ、かえつて刺激が増強するようになつた。

以上の実験によつて、患者に対して、本溶液を可及的無刺激に使用するためには、5%鉄明礬溶液 8cc に4% Xylocrin 液 2cc を添加すれば充分量を局所に使用し得る事を知つた。併し両者を混合したまま、長時間置く事

は、両者とも安定な溶液であつても、時を経れば、鉄明礬の硫酸も遊離し、Xylocain 液の塩酸塩も遊離してくるために、なるべく使用前に混合する方が望ましい。又若し、鉄明礬溶液をそのまま局所に応用する時は、先ず局所粘膜を一応麻酔した後に Xylocain 液と鉄明礬溶液を同時に綿球又はガーゼに浸して使用すれば、全く無刺激に使用できる。

V 総括及び考察

最近の止血機構に関する研究は益々複雑、多岐となり、なお不明の点も少なくない。一寸考えて見ても血液の凝固因子、血小板因子、血管因子線維素 (Plasmin) 溶解酵素等の諸因子が関与していることは周知である。止血には少なくともえれ等の諸因子が相互に密接な協調を保ち、その協働作用が絶対に必要である。

一般に実質性出血 parenchymatöse Blutung は毛細血管壁の種類、損傷の程度や状態、血管の透過性や抵抗性、血小板機能のいかん、Plasmin の量の変動等によつて左右され易い。

これに対して一般に止血剤は血液の凝固機構に関与する多くの種々な因子の中の 1, 2 の不全なのに補充的に作用する。補助的な機能を具備したものであり、これが総ての凝固因子を刺激動員して止血を促進するものである。止血機構に関する研究の進歩に伴い、色々な因子の補充をはかる止血剤が年々考案され、改良されて、合理的な止血を促進する新しい製剤が数多く出るようになってきた。

耳鼻咽喉科領域における止血の問題は、他科の領域と異つた特殊な立場にあるため、最も強い関心が払われている。出血を事前に予知するための各種の出血傾向の検査や、全身的止血剤の予防的投与なども、最も注意深く行われている。

元来我科の出血は実質性出血で、湧出性又は滲出性のものが多く出血箇所も深く狭い暗黒な部位であるために、止血に悩まされてきている。従前からの経験的な止血法としては、出血箇所の圧迫タンポン、出血面の腐蝕、焼灼、止血剤の投与、輸血、輸液等が現在においても依然として慣行されている。

最近の止血剤は血液化学の進歩と相俟つて、各種の優秀な凝固乃至血管作用のある物が製造されるようになったが、その殆んどが全身的の注射乃至内服用のものである。局所に即応用し得る局所止血剤は甚だ少ないのに気付く。この事は耳鼻科医にとつて、甚だ不便であると共に、又一方局所止血に関する問題について、我々の間

での研究、工夫が余りにも等閑視されてきた事が反省されなければならない。

局所止血法に関しては、文献的な研究業績も殆んど見当たらないように思われる。

局所止血法は、それが一時的の止血法であらうと、完全な止血法であらうと、耳鼻科領域では最も必要な問題である。止血が第一目的である事は言う迄もないが、そのための腐蝕や焼灼等に伴う出血部位の組織破壊や壊死、痂皮形成などは従来殆んど顧慮されなかつた。併しこの局所組織の傷害が甚だ大きい場合、組織細胞の再生能力や機能回復はどうなるか、それらのどの程度これらの点に関しては、少なくとも今日では充分に考慮しなければならない。実地臨床上自発性鼻出血や術中、術後の出血時に、火急な止血対策の巧拙は患者の全身状態や、手術進行の難易を左右するので、止血法と止血剤の選定は合理的に組合せなければならない。

毛細血管の血流の動態については、Krogh Vitrum, Hooker, Zweifach 西丸等の研究が参考になるが、未だ明確な実態の把握はできていない。従つてそれに関連する止血法も、未だ充分検討されていない。

第 60 回の日耳鼻総会における白岩の宿題報告で、毛細血管の動態が、一般動、静脈とはかなり異つたものであることが確認された。従つて局所の止血対策に関しては特に留意する必要を痛感した。

そこで先ず家兎の鼻中隔粘膜も露出し、顕微鏡下に粘膜毛細血管を観察すると、耳介や腸間膜の樹枝状の血管分布とは著しく異なり、典型的な網状分布を示す。この網構は鼻尖端に近い程密で、上、下に動、静脈かと思われる血管が直行している。血管網の血流は中枢方向と末梢方向が全くわからない。出血時には破綻箇所へ血流が集中して、噴出状の出血を起す。

位相差顕微鏡でなお詳細な観察を試みたが、成功しなかつた。臨床上の人の Locus Kiesselbach 部の毛細血管血流の観察は今後の問題である。

局所止血剤の作用機序は家兎耳介の皮下の小血管及び毛細血管で生体観察を行つた。この実験で著者等は耳鼻科領域で最も不可欠とする Adrenalin の、毛細血管に及ぼす作用も観察できたのである。

毛細血管の構造と機能については chambers (1944), Zweifach (1946) 等の研究を始めとし Krogh vitrum 等は毛細血管は内皮細胞の管で外側に平滑筋細胞があるとし、Hoker, Zweifach 等は true Capillary は内皮細胞の管にすぎないと言う。著者の実験的生体観察では、

組織学と異つて、動静脈と毛細管の区別が困難である。局所へ1000倍 Adrenalin 液を滴下して見たが最小毛細管(20 μ 程度)と思われたものが除々に収縮し、遂に消失したのに、60 μ 程度の毛細血管には何の変化も現われなかつた。氷嚢を用いて耳介を冷却してみても同様の所見が観られた。併し毛細血管壁も、太より小になる程内皮細胞や Rouget 細胞の配列が粗になることは、著者も腸間膜毛細血管壁の生体染色で観察している。若し Adrenalin を動脈に注射すれば、小動脈は強く収縮し、二次的に毛細血管も細くなり、血流停止も認められる。しかし色々の物理的刺激や薬液の滴下では、西丸等も認めているように、網状毛細血管に対する影響は最も少ない。これは刺激に反応する神経末梢が毛細血管迄は達してないか、あるいは極めて少ないのではないかと推定される。一方毛細血管の周囲の間質組織の神経支配はどうなつていて、毛細血管にいかんなる影響を及ぼすのかも現在不明である。

Thromboplastin 製剤の凝固作用は確実であるが、Manetol の実験的局所応用が著効のあることは既述の通りである。Thrombin 程の強力な凝血は見られないが、局麻剤との混用が役に立つ。Mametol の有効成分、作用機序等については別に当教室より発表される予定である。

Mahmoud Kamal (Irag) (1958) Thromboplastin と局麻剤の混合注射について報告しているが、著者は Manetol と 1% Xylocain (Adrenalin 添加) の混合液を組織内へ局所注射して手術をして見たが、その結果は懸念した組織障害も全く起らず、出血時間は短縮し、凝固性は増加し、手術は非常に容易になつた。現在では日常のすべての手術例にこれを応用している。

亜酸化水素水は古くから殺菌、消毒、防腐等の家庭薬として、一般に普及され、親しみのある薬剤である。併しその止血機序に関しては、余りに習慣的に使用されていた故か、無関心に取扱われていたようである。その局所止血に関しては研究も文献もなく我々が始めてこれを実験的に検討したものである。その結果としてすこぶる興味ある止血所を観察した。

一般に蓄注などの際よく空気栓塞の危険性が強調されるが、 H_2O_2 が分解して発生機の酸素を発生し、これが多量に毛細血管内に進入して行く現実の現象を見ても、危険性は全く問題にならぬらしい。但しこの場合の止血はその機序から考えても、あくまで一時的の止血であり、使用後の完全な止血操作を加えねば効果の意義が失

われてしまう。従つて H_2O_2 による止血後に血液凝固剤の局所使用、又は軟膏ガーゼの圧迫タンポンなどを追加すれば、亜酸化水素水の局所止血剤としても最も有意義な効果を生かす事ができる。

硫酸第2鉄アンモン(鉄明礬)の発見の動機は、偶然な機会よりその原液を入手して、化学分析によつて主成分が判明したものである。多量の2~3価の鉄イオンと Aluminum がそれであり、陰イオンとしての主成分は、 SO_4^{--} 、副成分に Cl^- が認められた。即ち酸性明礬緑礬泉として自然に存在することが判明したものである。

この天然の鉱泉の止血効果より、鉄及び Aluminum の化合物である硫酸第2鉄アンモン(鉄明礬)の、局所止血効果に着目して、各種の実験から血液凝固の状態を行い、同時に10%硝酸銀や10%三塩化醋酸と比較して、その生体組織に及ぼす侵蝕の状態などを検討した。

その結果、鉄明礬溶液は他の局所用の薬剤に較べて、血液の凝固作用も特異であり、局所収斂作用も強力であり、しかも組織細胞に対する侵襲は至つて軽微な事実を確認した。

この溶液の臨床への応用には、1%、3%、5%、10%の各溶液を調製して試用した。その結果3%溶液は粘膜の炎症性病変に対して収斂作用による消炎効果が著明であり、5%溶液は専ら実質性出血に対して凝血力が強い事がわかつた。5%溶液は手術創面へ繰返し塗布すれば、創面は黒褐色に変化する程凝血が早くこの種の出血には最も効果的に局所止血の目的が達せられた。

硫酸第2鉄アンモン(鉄明礬)溶液のかような作用の機序は、解離した金属イオンが蛋白質と結合して、金属蛋白(Metall albuminate)を形成し、同時に組織蛋白には脱水作用が加わり、蛋白も破壊し、更にこの際に生じた酸も破壊作用を助長し、これが生体での殺菌作用になる。局所組織は膜状に被覆され、緊縮と圧迫により血管も収縮され、これが消炎作用となる。即ち止血、収斂、殺菌、防腐の諸作用を兼備した溶液なのである。

以上のように重金属塩類のうちで硫酸第2鉄アンモン(鉄明礬)の溶液の臨床応用は、種々の効果を期待でき、しかも副作用は軽微である。これは生体組織に対する重金属イオンの腐蝕作用の強さを見ると、下記のような順位がわかつている。即ち

水銀→錫→銅→(銀)→亜鉛→アルミ→(鉄)→鉛→苛鉛

の順位となる。反対に収斂作用の強さは全くこの順位の逆となる。鉄イオンの腐蝕作用は弱く、収斂作用は相当

強い事がわかる。これが鉄塩の特徴を現わしたものであり、硫酸第2鉄アンモン（鉄明礬）の価値もここにあり。

以上著者は耳鼻科領域の局所止血剤に関して、実験的並びに臨床応用成績より Thromboplastin 製剤の Manetol 過酸化水素水、硫酸第2鉄アンモン（鉄明礬）溶液の三種を挙げ、夫々の特異な止血機序を解明し、三者三様に実質性出血には極めて有効な薬剤として、臨床的に出血部位に応用し得る事を述べた。

しかしこれらの優秀な局所止血剤も、夫々の止血機序は互に全く異つた特異なものであるから、個々の出血部位と出血状態に応じてどれを应用するか、充分に選択、決定しなければならない。これが適切に行なわれて初めて著明な効果が期待できるのである。

一言に局所止血法といつても、出血部位の血管構成と、出血状態は一樣ではない。これを心得えた上での適劑適所の使用が薬剤の効果を發揮させる上に、是非必要である。

VI 結 論

耳鼻咽喉科領域における出血の大多数は、実質性出血である。これに対する局所止血法の検討は従前殆んど加えられていなかった。

著者は先ず毛細血管の血流の動態の観察より始め、これが全身の大循環とは甚だしく異り、夫々の末梢部位の毛細管血流に独自性のあることを確認した。そこで著者は顕微鏡下に家兎の鼻粘膜及び耳介の毛細血管の血流の動態を観察しつつ、各種の局所止血剤を試用して、それらの局所止血効果と臨床的に優れた止血法とを追求した。その成績は以下の通りである。

1) 家兎の鼻中隔粘膜の毛細血管は他の部位と異り著明な網状構造を示し、特異な血行をしていることを観察した。これは人の鼻中隔のそれと類似している。

2) 局所の組織内へ注射してその部位からの出血を防止するものとして、著者は組織 Thromboplastin 製剤の Manetol を選んだ。これを臨床的に局所麻酔剤 (Adrenalin 加 Xylocain 液) と混加して手術局所に注射し、局所麻酔と局所止血の両面に良好な結果を得た。

3) 実質性出血の止血に有効である過酸化水素水を、実験に試用し、その止血機序を追求した。その結果、血液に接して分離した酸素の気泡が細小血管内に進入して、気泡栓塞で血流を阻止するという、意外な所見を発見した。

4) 新局所止血剤として硫酸第2鉄アンモン（鉄明礬）

溶液の強力な止血効果と収斂作用を報告した。本溶液は臨床上路所組織を侵襲する事が殆んどない優秀性があるが使用時の刺激が多少ある。この点に関しても著者は配慮して、日常臨床に安易に使用し得る工夫をした。

文 献

- 1) 松岡松三：日本血液学会雑誌，14：4,30, 1951.
- 2) 橋本義雄：臨床と研究，28：926-931, 1951.
- 3) 松岡松三：血液討論会報告，第4輯 1951.
- 4) 関本厚：福岡医学雑誌，44：10, 941, 1953.
- 5) 白岩俊雄：治療，35：5, 516, 1953.
- 6) 日耳鼻全書，Ⅱ第3冊，171, 1954.
- 7) 橋本義雄：治療，37：10, 47, 1955.
- 8) 白岩俊雄：耳鼻咽喉科最近の進歩，451, 1956.
- 9) 加藤，大矢：薬局，7：(2) 45, 1956.
- 10) 加藤勝治：綜合臨床，5：1227, 1956.
- 11) 加藤，大矢：手術，10：(3) 39, 1956.
- 12) 加藤，大矢：新薬と臨床，5：(1) 11, 1956.
- 13) 古川達雄：医学研究，27：12, 294, 1957.
- 14) 上野普一：医学研究，26：2, 1956.
- 15) 白岩俊雄：日耳鼻会，60：臨，1958.
- 16) 森田久男：診療，10：6, 42, 1957.
- 17) 吉成克之：診療，10：5, 13, 1957.
- 18) 元安桂三郎：医学研究，28：1, 217, 1958.
- 19) 白岩俊雄：日耳鼻会，61：臨，1959.
- 20) 井上裕司：日耳鼻会，61：8, 11, 1959.
- 21) 松岡松三：第15回日本医学会総学術集会記録，4：88, 1959.
- 22) 橋本義雄：治療，40：2, 227, 1958.
- 23) 森田久男：産科と婦人科，27：5, 7, 1960.
- 24) 石井昌三：綜合臨床，8：12, 30, 1959.
- 25) 石川幸一：耳鼻喉科，23：6, 26, 1951.
- 26) 兵昇：耳鼻喉科，25：13, 28, 1953.
- 27) 松岡松三：止血剤の知識，医学書院，1952.
- 28) 戸田博：抗凝固剤の使用法 医学書院.
- 29) 福田保：手術の出血量，医学書院.
- 30) 西丸，錢場：生理学講座，8：141.
- 31) 西丸和義：血液討論会報告，3輯，1950.
- 32) 西丸和義：出血傾向，医学の動向13集，181.
- 33) マネトール，文献集，1-3集.
- 34) 松岡松三：産科と婦人科，27：5, 1, 1960.
- 35) 坂本，小林：新しい治療，4集，121.
- 36) 原三郎：薬理学入門 1956.
- 37) 宮崎三郎：薬理学，1947.
- 38) 薬学大全書，17：164-269.
- 39) 試薬注解，第1，2巻.
- 40) 日本薬局方注解，6版.
- 41) 理化学辞典，岩波書店.
- 42) 今裕，武田勘男：近世病理学総論，1949.
- 43) 森於菟：組織学，44) K. Wiesselbach: Berliner Klinische Wochenschrift 16：375, 1884.
- 45) E. Rocal; Amer. J. Anatom. 49：441 1932.
- 46) Chamber's

Rzweifach: B. Wphysiol Rev. 27; 436, 1947. 47)
Harold, C. Meuger: J.A.M.A. 159: 5, 1955. 48)
Haas, E: Laryngo-Rhino-Oto 34: 9, 1955. 49) *P.*
Krahl: Pract Oto-Phino-Laryng. 17: 249, 1955.
 50) *Pitt, Sbrgh*: Laryngoscope 65: 431, 1955. 51)
W. Wilbrandt: Helv. physiol-parmacol Acta 14:
 81, 1956. 52) *M. Sauter*: Arch. Obren. usw.
 Heilk. 171: 2, 1957. 53) *M. Kamal*: Arch. Oto-
 Laryngo. 67: 5, 1958. 54) *George Hwoodruff*:
 Arch. Oto-Laryngo. 67: 435, 1958. 55) *C. Schlegel*:
 Acta. Oto-Laryngo 49: 7, 1958. 56) *Bruse A.*
Saudeison: AMA Arch. Oto-Laryngo. 68: 5, 1958.

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導並びに御校
 閲を賜った恩師白岩俊雄教授に深甚なる謝意を表し
 ます 又本研究に多大の御便宜、御協力を頂いた本
 教室員諸兄及び、種々御援助を仰いだ井上裕司博士
 東京薬大、吉田肇氏に厚く感謝致します

(なお本論文の要旨は昭和34年4月第60回日耳
 鼻総会、白岩宿題報告、昭和34年9月、第363回
 関東地方会及び11月、第3回耳鼻臨床総会にて発
 表した。)

(原稿到着＝昭和36.1.27日＝急載)

新規開業向の一般医療器械の新古
 各種売買 交換 在庫豊富条件に
 応じます。御相談下さい。

MI 耳鼻科ユニット

- 業界一の価格低廉
- 故障絶無
- アフター完備

別型寸法の御用命に応じます。

¥ 90,000. より ¥ 17,000. まで

〔乞御照会 係員参上〕

- ◎ 各種モーター修理を迅速 安価に、
 又、出張修理も致します。

いわしや 有限 会社 岩田医療器商会

東京都文京区金助町 41 TEL (921) 2788