ハイドロフィット使用後の遠隔期摘出例

園 田 拓 道* 牛 島 智 基* 大 石 恭 久* 檜 山 和 弘*
 帯 刀 英 樹* 田ノ上 禎久* 塩 瀬 明*

大血管手術に際しては吻合部出血の制御をいかに速やかに行うことができるかが重要であるが、従来の血液由来成分を含む止血剤に加えて、近年、新規のコンセプトに基づき開発されたウレタン系止血剤であるハイドロフィット（販売名 マツダイト：三洋化成工業）が登場し胸部大動脈人工血管置換術における止血に貢献している。本剤は、血液などの水分と接触することで発泡しながら、ただちにエラストマーへ変化し周辺組織へ強力に接着して止血能力を示すため、ヘパリン存在下であっても止血できる特徴を持つ。われわれは、過去に塗布されたハイドロフィット使用症例に対して4年8カ月後の遠隔期に再手術を行った際に本剤を摘出した経験をしたので報告する。

ハイドロフィットは特定生物由来製品をまったく含まないことから血液感染症の可能性はなく、吻合部へ塗布された部分は薄膜エラストマーとして良好な接着状態を維持しており、長期にわたり非常に良質な接着剤として機能していることが示された。日心外会誌 47 巻 2 号：62-65 (2018)

キーワード：ハイドロフィット；マツダイト；遠隔期摘出例；上行大動脈置換術

Long-Term Function of Hydrofit as Hemostatic Agent

Hiromichi Sonoda*, Tomoki Ushijima*, Yasuhisa Oishi*, Kazuhiro Hinokiyama*, Hideki Tatewaki*, Yoshihisa Tanoue* and Akira Shiose* (Department of Cardiovascular Surgery, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan)

Bleeding control during aortic surgery is one of the most important issue. The well-known fibrinogen-based hemostat contains the blood product, which means the potential risk of the blood-related infection. Recently, the newly-designed hemostat “Hydrofit”, which is assembled with urethane-based polymer without blood product (Matsudyte : Sanyo-chemical industry, Kyoto, Japan). Hydrofit is applied for the hemostasis of thoracic aortic surgery. In sealing of the Hydrofit gel to the anastomosis site of aorta, water-contact initiation boosts the chemical change to the forming elastomer and adheres around anastomosis site rapidly. We experienced the extirpation of the Hydrofit which was used over 4 years ago. The patient is 42 year-old female who was operated aortic valve replacement and graft replacement of ascending aorta using a Hydrofit as a hemostat at 4 year 8 months ago due to the aortitis syndrome. Re-sternotomy and re-AVR was performed because of the prosthetic valve dehiscence due to the active aortitis syndrome. Hydrofit left around suture line without infection, and functioned very well as the elastic sealant for the long-term period. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 47 : 62-65 (2018)

Keywords : Hydrofit ; Matsudyte ; long-term removal ; ascending aortic replacement

大血管手術において、吻合部からの出血の制御は手術の成否を左右する重要な要素である。止血操作が速やか、かつ確実であれば、手術時間の短縮や輸血量の減少につながり、ひいては患者への手術負担を軽減することになる。外

科的止血を得た後の補強や oozing に対する止血を目的に、外科的止血剤が使用されることがあり、現在までに種々の止血剤が保険償還材料として臨床使用可能である。主には、フィブリン糊が使用されることが多いが、本剤は保存安定性が悪く、使用直前に冷蔵状態から温め、調製のために15～20分程度の時間を要する。さらに問題となるのは血液由来成分を含む特定生物由来製品であるため感染症リスクを有することと、製造コストがかかるため高価であることである^{1,2)}。

近年、新規のコンセプトに基づき開発されたウレタン系止血剤のハイドロフィット（販売名 マツダイト：三洋化成工業）が臨床使用され、その効果が認められつつあるが、本剤はプレフィルド・シリンジにあらかじめ充填されているため、ただちに使用が可能であり、かつ生物由来成

2017年8月29日受付, 2017年10月27日採用

Corresponding author: Hiromichi Sonoda

Department of Cardiovascular Surgery, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

E-mail : sonoda-h@heart.med.kyushu-u.ac.jp

*九州大学病院心臓血管外科

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。

None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

分をまったく含まないため血液感染症の可能性はなく、かつ合成高分子製剤のため比較的安価である。現在は胸部大動脈瘤手術に対して保険償還され、本邦のみで使用可能であるが、人工血管置換術などにおける吻合部の止血において貢献している。

一方で、ハイドロフィットは使用後の長期の生体内での変化については報告がなく、その変化が興味のあるところであった。われわれは、過去に使用されたハイドロフィット症例に対して、使用後4年8カ月目に再手術を行い遠隔期に本剤を摘出する機会を得たので報告する。

症 例

症例は42歳、女性。37歳時に大動脈炎症候群に伴う大動脈弁閉鎖不全症および上行大動脈瘤に対して、当科にて機械弁による大動脈弁置換術と上行大動脈置換術を実施した。その際に当時治験材料であったハイドロフィットを止血目的に、大動脈遮断下に人工血管の中枢側および末梢側吻合部に塗布した。プレフィルド・シリンジに充填されているハイドロフィットを大動脈・人工血管吻合部に全周性に塗布し、専用のヘラで広げたのちに、添付されている2 cm 幅のシリコンシートを全周性に巻いて刷り込みを十分に行ったのちに3分間以上圧着固定し反応を完了させた。一般的には「薄く塗布」することが推奨されているが、治験当時の本患者では既存の止血剤と同等程度に比較的厚く塗布された。大動脈遮断を解除したのちに、通常どおり人工心肺より離脱し、プロタミンでヘパリンを中和し止血を完了した。最終的には残存している自己大動脈壁で人工血管をラッピングして手術を終了した。術後に再出血や、炎症の遷延などなく術後経過は良好であり自宅退院となった。しかしその後のフォローアップにて、術後4年6カ月目に原疾患である大動脈炎症候群による人工弁縫合固定部の離解を合併したため初回手術より4年8カ月後に、大動脈弁再置換術を行う方針となった。術前経胸壁心エコー検査では、人工弁は明らかに弁座が大動脈弁輪部から離開して動揺しており、重度の大動脈弁周囲逆流（Sellars 分類IV度）であった（Fig. 1）。またCT検査では、ハイドロフィットが塗布された人工血管吻合部付近は3～5 mmの厚さで全周性に low density area で囲まれている所見を得た（Fig. 2）。

手術所見：前回の胸部正中創に沿って再開胸を行い癒着剥離を行った。上・下大静脈より脱血を、上行大動脈末梢側より送血することで人工心肺装置を作動させた後に、前回の手術時に人工血管をラッピングした上行大動脈壁を切開し人工血管周囲の剥離を進めたところ、吻合部に塗布されたハイドロフィットが露出された。その大部分が、初回塗布時のままの発泡弾性体（エラストマー）として一体化

Fig. 1

Collar doppler echocardiography (parasternal long-axis view) showed severe perivalvular leakage through the aortic mechanical valve.

Fig. 2

Contrast-CT image showed low density area around the graft, which indicated the residual Hydrofit elastomer (arrow head).

した塊の状態に残存し（Fig. 3）、肉眼的には明らかな生体内劣化は確認されず、またハイドロフィット内に線維組織などの生体組織が侵入している所見もなかった。鉗子により残存ハイドロフィットはほぼすべてが比較的容易に摘出された。取り出されたハイドロフィットの発泡エラストマー塊は組織液が浸潤し黄色に変色していたが、塗布直後と同様にゴム状の弾性は維持されており変性や分解による断片化や液状化などの明らかな外見上の変化は認めなかつ

Fig. 3

Intra-operative gross finding of Hydrofit (asterisk) existed between surrounding connective tissue and aortic graft. Hydrofit revealed the elastic polymer and easily removed with the forceps.

Fig. 4

Gross finding of removed Hydrofit, which turned yellow-color due to immersion of tissue fluid around the graft.

た (Fig. 4). なお, 人工血管表面～大動脈外膜に直接接着している部分は皮膜構造として十分な強度のまま接着状態を維持しているようであり, 吻合部の肉眼的な問題や仮性動脈瘤など明らかな異常は確認されなかった. 病理所見では, ハイドロフィット内部へ侵入する組織はまったく認められず, 周囲はフィブリン蓄積と線維性組織が中心であり炎症細胞の浸潤は軽度であった (Fig. 5).

大動脈弁位の人工弁を観察したところ明らかな感染兆候はなく, 縫合部が部分的に離開しており, 大動脈炎症候群に伴う縫合不全に矛盾しなかった. また, 空間的にハイドロフィットが塗布された場所とは隔絶されていることから, 本剤使用と人工弁離開との関連はないと判断した. 今

Fig. 5

Histopathological image of removed Hydrofit, which revealed fibrin deposition around the Hydrofit (asterisk). Inflammatory cell infiltration inside Hydrofit was not observed.

- NCO : イソシアネート基
- NH₂ : アミノ基
- NHCONH- : ウレア結合

Fig. 6

(1) Diisocyanate-capped polyols react with water to convert an isocyanate-amino group with liberation of carbon dioxide (forming). (2) Potent additional reactions of amino groups with unreacted isocyanate groups lead to polymerization of elastic polyurethanes.

回の手術では, 脆弱となっている大動脈弁輪を異種心膜で補強を行ったうえで再弁置換術を行い手術を終了した.

考 察

ハイドロフィットは, 1986 年に Matsuda らによりそのデザインが初めて報告された新規のウレタン系止血剤であり^{3,4)}, 血液成分をまったく用いない本邦発の画期的な止血剤として綿密な基礎研究を経て, 2011 年に保険償還を得て 2014 年に上市された. ポリウレタン前駆体であるウレタン・プレポリマー分子の両末端を, 反応性の高いイソシアネート基とすることで, 生体内の水を吸収したのちにこの部分が容易に加水分解を受け, 炭酸ガスを発泡しながら順々にウレア結合を形成して重合し, 最終的に比較的柔らかいゴム状のエラストマー (弾性体) へ転換される (Fig. 6)⁵⁾. さらに本剤の特徴として, 上記の化学反応と同時に, 反応性イソシアネート基が生体組織側の蛋白質に

あるアミノ基と化学結合することから、形成されたエラストマーは出血部位周辺組織と強く接着し止血効果を発揮する。塗布開始ののち数分間かけて比較的ゆっくりと反応が進行するため、術野を確認しながら圧迫部位を変えることで適切な接着が可能である。いったん反応が完了したのちにはそれ以上の接着の進展は起こらない。本剤の接着に適した環境はある程度の湿潤状態であり、他の止血剤・接着剤とは異なり、塗布予定部がいわゆる「ドライ」な状態でなくともよい。このことは患者自身の血液凝固機能に依存することなく効果を発揮するため、ヘパリン投与下であっても有効であることを示しており、プロタミン中和前に追加止血や止血確認を行うことができることから、無駄な出血をきたすことなく速やかに止血を得ることができることが実験的に証明されている⁶⁾。

塗布方法は、プレフィルド・シリンジから少量を直接、または専用のヘラで止血予定部に塗布するだけであり非常に簡便である。周知すべき注意点として、本剤を塗布後は周囲の水分と反応してただちに発泡・膨張が開始して周囲へ広がりながら接着していくため、目的部位のみへ確実に留めるために、できるだけ薄く塗布することと、接着反応が終了するまでの数分間を専用のシリコンシートを使って用指的に圧迫したり、全周性に巻いてラッピングするなどして周辺に過度に接着範囲が広がらないようにする工夫が必要であることである。

一方で、接着に関与していない余剰部分は発泡エラストマーとして塗布周囲に残存することになるが、術中にはその部分を摘出することなく放置することがほとんどである。一般的には、生体吸収性材料は、体内移植後の治癒過程の一環として加水分解を受け、素材の分解・吸収を経て治癒する。他方で、ハイドロフィットなどの非吸収性材料の場合は上記のような分解・吸収が起こらないため、異物処理として素材全体を線維性被膜で取り囲み、周囲から隔絶する治癒機転としての包埋化（encapsulation）が起こることが知られている⁷⁾。本症例では、肉眼的にはハイドロフィット周囲は強い炎症反応を示すことなく線維性被膜に覆われ、安定した状態で人工血管周囲に残存しており、接

着部以外の余剰部分は一塊となったエラストマーとして残存していた。

長期にわたり止血効果を維持できる反面、異物としてほとんど生体内で分解せずに残存することから、術後に手術部位感染症（SSI : surgical site infection）への関与が本剤の懸念点としてあげられる。血行性などでひとたびハイドロフィットが感染した際には、広い範囲に炎症が波及し縦隔炎へと進展し、いわゆる深部 SSI として重篤になり得ることから、可能であれば止血に関与していないハイドロフィットはその反応が終了したのちに、余剰部分を可及的に術野から切除することが望まれる。今後、多くの症例で使用経験が蓄積されることとなると思われるが、長期的なフォローアップが必要である。

結 語

ハイドロフィット使用後4年8カ月後に再手術を実施した際に、本剤の長期的な変化についての観察を行う機会を得た。吻合部へ塗布された部分は薄膜エラストマーとして良好な接着状態を維持しており、長期にわたり非常に良質な接着剤として機能していることが示された。

文 献

- 1) Shujutuyou sealant-zai・yutyakubousi-zai no ribenseikoujou wo mezashita seihinkaihatu. Gijutujouhou Kyokai ; 2016, pp 214-20.
- 2) Shiyoyakuzai (yakkakijun) no ichibu wo kaisei suru ken. Kouseiroudoushou kokuji. 2016 ; 55.
- 3) Matsuda T, Itoh T, Yamaguchi T et al. A novel elastomeric surgical adhesive design, properties, and in vivo performances. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1986 ; 32 : 151-6.
- 4) Matsuda T, Nakajima N, Itoh T et al. Development of a compliant surgical adhesive derived from novel fluorine hexamethylene diisocyanate. Trans Am Soc Artif Inter Org 1989 ; 35 : 381-3.
- 5) Matsuda T, Nakajima N. Development of elastomeric sealant designed for arterial field. Kyobu Geka 2013 ; 66 : 315-8.
- 6) Morita S, Matsuda T, Eto M et al. Development of hemostatic sealant for arterial anastomosis. Clin Appl Kyobu Geka 2013 ; 66 : 395-400.
- 7) Ikada Y. Biomaterial. Nikkankougryoshinbunsha ; 1988.