二重盲検法による Styptanon の術中出血および術後浮腫に対する効果の検討

野間弘康・川端輝彦・宮地 繁・遠井政宏

Investigation on effects of Styptanon on hemorrhage during operation and after operative edema with a double blind test

Hiroyasu Noma・Teruhiko Kawabata・Shigeru Miyachi・Masahiro Tooi.

1. は じ め に

外科手術にたずさわるものにとって、術中の出血と術後の浮腫を最少限にとどめることはきわめて重要な課題である。

術中の出血には小動脈や比較的大きな静脈などからの出血と、毛細血管や小静脈などからの滲出性出血とがある。前者に対しては主として物理的止血法が用いられるが、後者に対しては患者自身の止血機構に負うところが大きく、これを鼓舞する目的で止血剤が用いられる。さらに術後の浮腫は、手術侵襲に対する反応炎症の過程で、毛細血管や小静脈の拡張、透過性の亢進などによって起こる。

ところで、生体の止血現象はきわめて複雑で、1) 血管因子、2) 血小板因子、3) 血漿因子、4) 線溶因子などによる作用が相互に作用しながら止血機構が進行すると考えられている。したがって止血剤は、もし止血機構のどこかに異常があれば、それに適応したものを選択して用いられるべきであるが、出血性素因のない患者には血管強化剤や組織トロンボプラスチン製剤が一般に用いられている。

Styptanon は Estrogen の中で最も Estrogenic な作用の少ない Estriol のコハク酸誘導体で、血管壁ならびに血管周囲組織に作用して、これを強化し、亢進した毛細血管の透過性を抑制し、脆弱性を補強することによって出血および術後の浮腫を抑制するといわれている。

今回私達は Styptanon の臨床効果を検討する機会を得たので、主として本剤の術中出血および術後浮腫に対する抑制効果について、アドレノクローム製剤(Adona)を対照として検討した。

2. 研究対象および研究方法

1. 対 象

歯性上顎洞炎および術後性上顎嚢胞で入院手術を行なった37例で手術様式、手術侵襲などの条件を可及的一定にした。歯性上顎洞炎の手術には Caldwell-Luc 氏法を用い、術後性上顎嚢胞でも多くの場合 Caldwell-Luc 氏法に準じた手術を行なった。これらの患者は出血性素因や全身疾患のないもので、術者はできる限り同一人が行なうことにした。

2. 投与方法

1). 薬剤：1回分として、1バイアル 20mg の Styptanon と、1バイアル 30mg の Adona を外観上全く同一の薬形に調製し、それぞれ6バイアルずつ1ケースに入れてパックした。このパックに番号を記入し、第3者に無作為割り付けと keytable の保管を依頼した。

2). 投薬方法：患者1人に1パックと限定し、手術1日前、手術30分前、手術30分後、手術1日後ならびに2日後の計5回静注した。

3). 併用薬剤：抗生物質と鎮痛剤のみとした。鎮痛剤はペンタゾシン (Sosegon) のみとし、いわゆる消炎鎮痛剤の使用をさけた。

3. 検 査

1). 出血時間測定 (Duke 氏法)

2). 凝固時間測定 (Lee-White 氏法)

3). 栓球数算定 (Rees-Ecker 氏法)

4). 毛細血管抵抗試験 (Rumpel-Leede 氏法)

Rumpel-Leede 試験の成績を数値で表わすことには問題もあるが、一応点状出血斑の数 0～4 個を 1、5～9 個を 2、10～19 個を 3、20 個以上を 4 とした。

5). 術中の出血量測定

主として、術中使用したガーゼから重量法により算出した。

6). 術後浮腫の測定

上顎洞炎根治手術後は、眼窩下部から頬部に腫脹を来たす。術前に図1に示すごとく鼻橋基部、耳珠前縁、眼

東京歯科大学口腔外科学教室 (主任：高橋 庄二郎 教授)
Department of Oral Surgery, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. Shojiro Takahashi)
受付 昭和47年9月4日

図 1 術後浮腫の計測点

窩外縁中央部ならびに頤結節の外側 1cm の部位に定点を印記し、太目の縫合糸を用いて、鼻橋基部と耳珠前縁の長さ a、眼窩外縁中央部と頤部の長さ b とを術前、手術 1 日後、3 日後、6 日後の計 4 回測定した。さらに $a \times b$ を算出し、術前測定値に対する術後測定値の増減によって術後浮腫の消長を検索した。なお Styptanon 投与群と Adona 投与群との各測定値の差の検定には t

検定（信頼限界 95%）を用いた。

3. 結 果

1. 出血時間

投薬前、手術 1 日後、2 日後の出血時間を示したものが表 1 である。投薬前と手術 2 日後では Styptanon 投与群と Adona 投与群との間に全く差異が認められない。手術 1 日後では Adona 投与群は Styptanon 投与群に比べて出血時間が短縮する傾向が見られるが、有意差はない。

2. 凝固時間

表 2 は投薬前、手術 1 日後、2 日後の凝固時間を示したものである。いずれの時期でも、両者の間に差異は見られない。

3. 栓球数

表 3 は投薬前、手術 1 日後、2 日後の栓球数を示したものである。いずれの時期においても、両者の間に差異は見られない。

4. 毛細血管抵抗試験

表 4 は投薬前、手術 1 日後、2 日後の Rumpel-Leede 試験の成績を示したものである。投薬前と手術 2 日後では、両群の間に全く差異が見られないが、手術 1 日後では Styptanon 投与群は Adona 投与群に比べて有意の差をもって小さな値を示し点状出血斑は少ない。

5. 術中の出血量

術中の出血量を正確に測定し得たものは、Styptanon

表 1 出 血 時 間

Styptanon 投与群			
症 例	投薬前	術後 1 日	術後 2 日
1	1.5min	4.0	2.0
2	3.0	1.0	4.5
3	3.5	3.5	2.0
4	1.0	—	2.0
5	2.0	3.0	2.5
6	2.0	3.5	2.5
7	1.5	1.5	4.0
8	2.5	2.0	2.5
9	—	1.5	1.5
10	1.5	1.5	—
11	4.5	4.5	—
12	4.5	3.5	3.0
13	2.5	2.0	1.5
14	1.5	4.5	3.5
15	2.0	2.0	2.0
16	1.5	3.5	1.5
17	2.0	3.0	3.5
18	1.5	1.5	1.0
19	1.5	3.5	3.5
20	2.5	2.5	1.5
症 例 数	19	19	18
平 均 値	2.2	2.7	2.4
標準偏差	0.98	1.07	0.96

Adona 投与群			
症 例	投薬前	術後 1 日	術後 2 日
1	1.0min	—	1.5
2	1.5	1.5	1.5
3	2.0	—	2.0
4	2.0	3.5	2.0
5	2.0	1.0	1.0
6	2.5	2.0	2.0
7	2.0	1.0	1.0
8	4.5	3.5	4.0
9	4.5	1.0	—
10	4.5	4.0	—
11	—	1.0	2.0
12	1.0	—	2.0
13	4.5	1.5	—
14	4.5	4.0	3.5
15	1.0	1.5	1.5
16	3.0	3.5	2.5
17	2.5	1.0	2.5
18	2.0	1.5	—
症 例 数	17	15	14
平 均 値	2.6	2.1	2.0
標準偏差	1.30	1.17	0.82

表 2 凝 固 時 間

Styptanon 投与群				Adona 投与群			
症 例	投薬前	術後 1 日	術後 2 日	症 例	投薬前	術後 1 日	術後 2 日
1	9.0min	7.0	8.0	1	7.0min	—	7.0
2	7.5	7.0	7.5	2	7.5	8.0	9.5
3	8.5	8.0	7.5	3	8.0	—	8.0
4	—	—	—	4	6.5	7.5	8.5
5	6.0	8.0	7.5	5	9.5	7.0	7.5
6	7.5	7.0	9.5	6	8.5	8.0	9.0
7	7.0	7.5	6.5	7	7.5	8.0	9.5
8	8.5	8.0	8.5	8	7.0	9.5	7.0
9	—	8.0	10.0	9	7.0	8.0	—
10	9.5	9.0	—	10	7.5	8.0	—
11	11.5	8.0	—	11	—	7.0	8.0
12	—	—	9.0	12	7.0	—	9.5
13	7.5	6.5	7.5	13	8.5	8.5	—
14	8.5	7.0	7.5	14	7.5	7.5	7.0
15	8.5	7.5	8.5	15	7.5	8.5	8.5
16	10.0	7.0	6.5	16	9.0	7.5	9.0
17	8.5	7.5	9.0	17	7.0	7.0	8.0
18	9.0	7.0	9.0	18	8.0	7.5	—
19	7.0	8.5	8.0				
20	8.0	8.0	6.5				
症 例 数	17	18	17	症 例 数	17	15	14
平 均 値	8.3	7.5	8.0	平 均 値	7.6	7.8	8.2
標準偏差	1.25	0.63	1.02	標準偏差	0.78	0.65	0.93

表 3 栓 球 数

Styptanon 投与群				Adona 投与群			
症 例	投薬前	術後 1 日	術後 2 日	症 例	投薬前	術後 1 日	術後 2 日
1	294×10 ³ /mm ³	204×10 ³	196×10 ³	1	286×10 ³ /mm ³	—	236×10 ³
2	260	346	270	2	128	190×10 ³	222
3	180	204	210	3	190	—	160
4	262	—	224	4	226	184	160
5	306	250	244	5	192	262	224
6	136	140	168	6	176	174	160
7	230	184	204	7	210	232	200
8	243	248	278	8	170	188	170
9	218	236	184	9	222	328	—
10	160	214	—	10	218	190	—
11	172	196	—	11	—	200	190
12	212	192	214	12	256	—	248
13	228	310	328	13	290	280	—
14	302	220	230	14	208	230	250
15	310	216	186	15	206	194	208
16	256	224	206	16	218	226	184
17	166	200	146	17	216	234	216
18	206	176	174	18	224	240	—
19	204	192	170				
20	180	266	250				
症 例 数	20	19	18	症 例 数	17	15	14
平 均 値	221×10 ³	222×10 ³	215×10 ³	平 均 値	217×10 ³	223×10 ³	202×10 ³
標準偏差	48.9×10 ³	46.3×10 ³	44.2×10 ³	標準偏差	32.9×10 ³	40.8×10 ³	31.0×10 ³

表 4 毛 細 血 管 抵 抗

Styptanon 投与群			
症 例	投薬前	術後 1 日	術後 2 日
1	1	1	1
2	3	1	1
3	4	1	2
4	1	—	2
5	1	—	—
6	1	1	1
7	1	1	1
8	1	1	1
9	—	1	1
10	1	1	—
11	1	1	—
12	1	1	2
13	2	1	3
14	1	1	1
15	3	2	3
16	1	1	1
17	2	3	3
18	1	1	1
19	1	1	1
20	1	1	1
症 例 数	19	18	17
平 均 値	1.4	1.1*	1.5
標準偏差	0.88	0.50	0.77

* は 5 % の有意差あり

Adona 投与群			
症 例	投薬前	術後 1 日	術後 2 日
1	1	—	1
2	1	1	1
3	1	—	1
4	1	1	1
5	1	1	1
6	1	1	1
7	1	3	3
8	3	3	3
9	1	1	—
10	3	3	—
11	—	1	1
12	1	—	—
13	—	—	—
14	2	3	2
15	1	1	1
16	2	3	2
17	3	3	—
18	1	1	—
症 例 数	16	14	12
平 均 値	1.5	1.8*	1.4
標準偏差	0.79	0.98	0.76

表 5 出 血 量

Styptanon 投与群	
症 例	出 血 量
1	180ml
2	10
3	120
4	10
5	30
6	85
7	70
8	235
9	40
10	150
11	300
12	230
13	180
14	190
15	130
16	—
17	—
18	—
19	—
20	—
症 例 数	15
平 均 値	130
標準偏差	88.37

Adona 投与群	
症 例	出 血 量
1	50ml
2	—
3	—
4	—
5	154
6	600
7	67
8	130
9	40
10	15
11	20
12	250
13	250
14	90
15	30
16	30
17	200
18	107
症 例 数	15
平 均 値	135
標準偏差	146.36

表 6 術後の浮腫

Styptanon 投与群				Adona 投薬前			
症 例	術後 1 日	術後 2 日	術後 3 日	症 例	術後 1 日	術後 2 日	術後 3 日
1	—	—	—	1	23.8 cm ²	15.6	12.7
2	5.1 cm ²	1.1	0	2	8.6	6.0	3.8
3	11.7	3.9	1.3	3	19.1	17.7	11.2
4	2.2	8.2	0	4	8.6	19.2	10.3
5	6.2	4.8	1.1	5	23.6	25.1	23.8
6	15.4	7.6	6.0	6	17.7	21.6	11.3
7	12.1	16.2	3.9	7	23.7	17.9	15.0
8	—	—	—	8	13.5	2.2	0
9	12.0	6.0	6.9	9	16.2	13.0	5.0
10	29.4	26.3	—	10	8.4	0	0
11	10.6	9.0	2.7	11	2.5	0	0
12	21.6	18.3	2.8	12	7.6	17.9	0
13	15.8	14.4	5.1	13	26.1	12.3	2.3
14	7.3	11.2	5.1	14	13.8	9.5	2.8
15	14.2	11.4	5.1	15	27.2	17.3	5.2
16	6.1	0	0	16	28.6	13.4	0
17	15.7	3.9	0	17	17.3	9.5	0
18	5.3	2.6	0	18	23.4	20.5	8.5
19	12.5	20.0	2.4				
20	14.0	16.0	2.3				
症 例 数	18	18	17	症 例 数	18	18	18
平 均 値	12.0**	10.1	2.6*	平 均 値	17.2**	13.2	6.2*
標準偏差	6.34	7.01	2.28	標準偏差	7.59	7.21	6.53

** は 1% の有意差あり, * は 5% の有意差あり

投与群15例, Adona 投与群15例である。

術中の出血量は、表 5 に示すごとく両群の間で全く差異が見られない。

6. 術後の浮腫

表 6 は手術 1 日後、3 日後、6 日後の浮腫の程度を示したものである。Styptanon 投与群は Adona 投与群に比べて著しく小さな値を示し、特に手術 1 日後と 6 日後では有意の差が認められる。手術 3 日後でもかなりの差異は見られるが、有意差は認められない。

7. 副作用

Styptanon 投与群にも、Adona 投与群にも認めるべき副作用はなかった。

4. 考 察

Styptanon は Estriol dihemisuccinate のナトリウム塩で次の構造を有する。

Styptanon は健常マウスの毛細血管透過性を減少させる作用がある¹⁾。Bonta らは、ラットで、1) セロトーン、

ヒスタミンによる一過性の浮腫、2) カオリンによる遷延性、持続性の浮腫、3) 蛇毒による急性、持続性の浮腫などを作り検討した結果、フェニールブタゾンやシプロヘブタジェンなどは、上記の各種浮腫の一部を抑制するに過ぎないが、Styptanon は、すべての型の浮腫を著しく抑制することを観察し、このことから Styptanon は浮腫発現過程における最終的かつ共通な段階である血管透過性の亢進を抑制するのであろうと報告している²⁾。

この血管透過性抑制効果の本態に関して、Staubesand らは、組織化学的な検索を行ない、Styptanon 投与により、血管基質に構造上の変化が起こり、酸性ムコ多糖類が増加することを認め、これが血管壁強化、透過性抑制に寄与しているのであろうと報告している³⁾。さらに Styptanon に自己抗血小板抗体抑制作用やプラスミンの抑制効果を認めたという報告もある⁴⁾⁵⁾。

今回私達は、主として術中の出血と術後の浮腫に対する Styptanon の抑制効果を Adona を対照として比較検討した。以下、術前、術後における出血時間、凝固時間、栓球数、毛細血管抵抗などの変動、術中の出血抑制効果、術後の浮腫抑制効果、術中出血量と術後浮腫の関係などについて考察する。

1. 出血時間、凝固時間、栓球数、毛細血管抵抗の変動に対する効果

Adona 投与群では、手術 1 日後に Rumpel-Leede 陽

性率が増加する傾向にあったが、Styptanon 投与群では、このような傾向は見られなかった。このことから Styptanon は Adona に比べて血管強化ないし透過性抑制効果が優れているのではないかと考えられる。凝固時間と栓球数の変動については、Styptanon 投与群と Adona 投与群との間に差異を認めなかった。このようなことは両剤とも血漿因子には作用しないと言われていることから当然の結果と言える。

2. 術中の出血抑制効果

術中出血量については、Styptanon 投与群と Adona 投与群との間には全く差異は認められなかった。これら両剤の術中出血抑制効果については、1) 術中の出血量は主に物理的止血法の優劣に左右される。2) 対照として、血漿因子に作用する止血剤を用いていない。3) 対照として、止血剤を全く使用していないものを用いていない。などのことから両剤の術中出血抑制効果の程度を知ることは出来ない。

3. 術後の浮腫抑制効果

術後の浮腫発現には多くの因子が関与するが、その主役をなすのは、反応性炎症機転であろう。すなわち手術侵襲により手術創ではセロトニン、プラスミン、さらにキニンが活性化する。これらはいずれも毛細血管や小静脈の透過性を高め、浮腫を起こす。

Styptanon 投与群と Adona 投与群とを比較すると、Styptanon 投与群は明らかに術後の浮腫が少ない。特に手術1日後と6日後では両者の間に有意の差が見られた。このことから Styptanon は Adona より血管壁強化ないし透過性抑制効果が優れていると考えられる。

なお Styptanon には抗プラスミン効果があると報告されているので、本剤の著しい術後浮腫抑制効果には抗

プラスミン効果も加わっていると考えられるが、本研究からは術後浮腫抑制効果に対する Styptanon の抗プラスミン効果の影響を明らかにすることは出来ない。

4. 術中出血量と術後浮腫との関係

術中出血量と術後浮腫の間にはなんらかの関係があるのではないかと想像される。そこで、術中出血量と術後浮腫との関係を、Styptanon 投与群と Adona 投与群別に比較検討した。

図2~4は術中出血量と手術1日後、3日後、6日後の浮腫の程度を示したものである。術中出血量100ml位までは、術後浮腫は術中出血量に比例する傾向がみら

図3 術中の出血量と術後浮腫
—手術3日後—

図2 術中の出血量と術後浮腫
—手術1日後—

図4 術中の出血量と術後浮腫
—手術6日後—

れたが、術中出血量 100ml 以上では両剤の間に一定の関係がみられなかった。なお Styptanon 投与群では Adona 投与群に比べていずれの出血量群でも浮腫の発現程度が低かった。

以上を要するに、今回私達が試験した Styptanon は、術中出血抑制効果については、Adona と同様な成績を示した。しかし術後の浮腫抑制効果については Adona より有意の差をもって優れていた。したがって本剤は血管強化の目的で使用するならば、きわめて優れた薬剤であると言える。

5. お わ り に

歯性上顎洞炎および術後性上顎嚢胞の手術症例を対象として、Styptanon の術中出血および術後浮腫抑制効果について Adona を対照として、二重盲検法により検討した。

1. Styptanon は手術 1 日後の毛細血管抵抗減弱に対する抑制効果において、有意の差をもって Adona に優れていたが術後の出血時間、凝固時間、栓球数の変動に対しては Adona と差異を認めなかった。

2. 術中出血量は、Styptanon 投与群と Adona 投与群との間に差異を認めなかった。

3. Styptanon は術後の浮腫効果において、有意の差をもって Adona に優っていた。

4. Styptanon, Adona とともに認めるべき副作用は全くみられなかった。

文 献

- 1) Bonta, I. L., et al. : Antihemorrhagic and permeability-inhibitor effect of estriol-16, 17-disodium succinate in animal experiments. Verhandlungen des II. Internationalen Gesprächs über Angiologie 1962 (Kreislauf-Bücherei, Bd. 21, S. 274)
- 2) Bonta, I. L., et al. : The effect of Estriol-16, 17-di-hemisuccinate on vascular permeability as evaluated in the rat paw oedema test. Acta Endocrinologica 49 : 403~411 1965.
- 3) Staubesand, J., et al. : Elektronenmikroskopische und histochemische Befunde zum Problem des sog. Gefäßfaktors bei hämorrhagischen Diathesen. Klin Wschr 44 : 547~550 1966.
- 4) Sailer, S., et al. : Experimentelle Prüfung der hämostyptischen Wirkung von Östriolsuccinat. Med Klin 59 (5) : 181~183 1965.
- 5) Poliwoda, H. : Die Beeinflussung thrombocytopenischer Blutungen mittels Östriolsuccinat. Folia haematologica, Neue Folge 6 : 303~309 1961.