頸動脈内膜剝離術におけるヒトトロニン含有ゼラチン使用吸収性局所止血材(フロシール[®])の使用経験

杉尾 啓徳, 上山 憲司, 村橋 威夫, 進藤孝一郎, 本庄 華織
遠藤 英樹, 旭山 聞昭, 村木 岳史, 瀧崎 智紀, 石塚 智明
岡村 尚泰, 大里 俊明, 中村 博彦

Experience Using a Gelatin-Human Thrombin Absorbable Hemostatic Agent (Flo seal[®]) in Carotid Endarterectomy

Hironori SUGIO, M.D., Kenji KAMIYAMA, M.D., Takeo MURAHASHI, M.D.,
Kouichirou SHINDO, M.D., Kaori HONJO, M.D., Hideki ENDO, M.D., Bunsho ASAYAMA, M.D.,
Takeshi MURAKI, M.D., Tomonori FUCHIZAKI, M.D., Tomoaki ISHIZUKA, M.D.,
Naoyasu OKAMURA, M.D., Toshiaki OSATO, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

Summary: We report our experience with a gelatin-human thrombin matrix (Flo seal[®]) as an intraoperative hemostatic agent, which provided effective hemostasis, in patients undergoing carotid endarterectomy (CEA). Angioplasty using a Hemashield patch graft was performed after intimal dissection in 15 consecutive patients undergoing CEA. Flo seal was used at the suture site after resumption of vascular clamping and bleeding from the posterior surface of the carotid artery.

No postoperative hemorrhagic complications or lower cranial nerve dysfunction developed. Flo seal provided sufficient hemostasis even with intraoperative heparin administration using an internal shunt. Flo seal could also be used in bleeding from tissues surrounding the lower cranial nerves without causing nerve dysfunction. Our experience indicates that Flo seal is effective and safe in CEA.

Key words:

- ・ gelatin-human thrombin absorbable hemostatic agent
- ・ carotid endarterectomy
- ・ Flo seal[®]

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 47: 41-44, 2019

はじめに

頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy : CEA)は頸動脈狭窄症に対する外科治療として確立されているが、術後の創部出血や下位脳神経麻痺などの合併症は患者の転帰悪化要因となり得、特に注意を要し回避されなければならない。一方で、止血操作に関しては慎重かつ入念に行われるべきである。術後の創部腫脹や出血による再開創となれ

ば、患者への負担が大きく後遺症も残りやすい。North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) 研究でも5.5%の創部出血が報告されており⁴⁾、決して少ない合併症ではない。これまで著者らの施設では、CEAの術中止血においては、bipolarなどを使用した電気凝固止血や、酸化セルロースやフィブリン糊を用いた化学的止血を行ってきたが、今回ヒトトロニン含有ゼラチン使用吸収性局所止血材(Flo seal[®]、バクスター/日

Fig. 1 Hemostasis by conventional methods.
A: Gelfoam® applied to the posterior surface of the carotid artery.
B: Surgicel® applied to the suture site.
C: Finally, hemostasis of the entire surgical field with fibrin glue.

本メドトロニック)を使用して良好な止血効果を経験することができたので報告する。FloSeal®は架橋結合(クロスリンク)したゼラチン粒子とヒトトロンビンを原材料とする、フローアブル(粘稠性流動体)な吸収性の局所止血剤であり、その作用機序は患者血液との接触による架橋ゼラチン粒子の膨張がタンポナーデ効果を発揮し物理的に血液を抑える点と、患者血液がFloSeal®内のトロンビンと接触し、患者のフィブリノーゲンをフィブリンへ変換することで凝血塊の安定化を促進し止血を補助する点である⁵⁾。

対象と方法

期間は2016年7月から12月までの間で、アテローム摘出を行った後の血管壁縫合後にFloSeal®を止血剤として術野に使用したCEA連続15例を対象とした。

男性11例、女性4例であった。平均年齢は75(±5.7)歳であった。著者らの施設でのCEAの簡単な手順を説明する。抗血小板薬は1剤であっても2剤であっても手術前日まで服用を継続し、手術当日のみの休薬としている。肉眼的に頸動脈を露出させ、舌下神経はその自由度を増すよう遠位まで剥離している。総頸動脈は全周性に、内頸動脈から分岐部までは術野外側面を剥離し、総頸動脈から内頸動脈後面にスポンジパッドを挿入して術野を浅くするようにしている。全例内シャントを使用し、術中ヘパリン化を行う。血管壁縫合はマッケ・ジャパン社製のHEMASHIELD FINESSE(ヘマシールドパッチグラフト)を使用し、縫合糸は6-0モノフィラメント糸(Pronova®, ETHICON社)を用いて連続縫合で行っている。血流再開後はプロタミン硫酸塩を用いたヘパリンリバースを行う。次に、血管縫合

後の止血方法について簡単に説明する。従来は頸動脈後面や下位脳神経周囲に滅菌吸収性ゼラチンスポンジ(Gelfoam®, ファイザー)を敷き詰め、動脈縫合部からの出血で追加縫合まで必要としない程度の出血部位には酸化セルロース・可吸収性止血剤(SURGICEL®, ジョンソン・エンド・ジョンソン)とフィブリン糊(Beriplast®, CSL Behring)を使用して止血を行っていた(従来法, **Fig. 1**)。これに対しFloSeal®を用いた止血法では、動脈縫合部からのoozing程度の出血や下位脳神経周囲組織からの出血に対してFloSeal®を塗布し、頸動脈後面の周囲組織からの出血に対しても使用した。その後生理食塩水に濡らしたガーゼで術野全体を覆うように乗せ、2分間ガーゼを吸引しながら軽く圧迫した。ガーゼを除去し、止血に使われなかった余剰分のFloSeal®を生理食塩水で洗い流した(フロシール法, **Fig. 2**)。bipolarを使用して止血したほうが望ましい部位(筋肉や腺組織、皮下組織など)には、bipolarを使用して止血を行った。フロシール法を施行された15例において、出血性合併症や下位脳神経障害の有無につき、検討を行った。また、従来法で止血が行われた連続CEA症例19例(2016年1月から6月まで)とフロシール法の15例とで、出血量と手術時間の検討を行った。統計学的解析はMann-Whitney検定を用い、危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

症候性頸動脈狭窄症は11例、無症候性頸動脈狭窄症は4例であった。平均入院期間は33.2(±40.5)日で、術中の平均ヘパリン使用量は5,066(±771)単位、術中平均 acti-

Fig. 2 Hemostasis using Floseal®.

A	B
C	D

A: Suture blood vessel.

B: Apply Floseal to the suture site and posterior surface of the carotid artery.

C: Compress with saline gauze for 2 min.

D: Rinse with running water.

vated clotting time(ACT)は278.5(±49.8)秒で、手術に際して輸血を使用した症例はなかった。15例中創部出血による再開創などの出血性合併症をきたした症例は認めなかった。また、嘔声や嚥下障害などの下位脳神経障害を永続的に呈した症例は認められなかった。使用後のFloseal®に対するアレルギー反応などは認められなかった。平均手術時間(入室から退室まで)はフロシール法では285.7(±22.6)分、従来法では287.9(±51.5)分で有意差はなかった($p=0.41$)。平均術中出血量はフロシール法で216.6(±162)mlで、従来法は152.6(±144)mlであり、これも有意差はなかった($p=0.24$)。

考 察

Floseal®は2014年に本邦で新しく承認された止血剤で、すでに欧州では1999年、米国では2000年から販売、使用がなされている。そのフローアブル(粘稠性流動体)な性質ゆえに、不規則な創面にも適合し²⁾⁵⁾、びまん性の出血や骨軟部組織にも使用可能となっている⁶⁾。Floseal®は、患者血液に接触後、最大約20%膨張し、物理的に血流を抑えるタンポナーデ効果と、架橋ゼラチン粒子間に浸透した血液とヒトトロニンが接触し、フィブリンを形成し凝血塊の安定化を促すことで止血を有効に行っており、凝血塊に取り込まれたFloseal®は6-8週間で生体内に吸収されるといわれている⁵⁾。Floseal®はこれまで各分

野(整形外科分野、心臓血管外科分野、産婦人科分野、腎泌尿器科分野など)でその有効な止血効果の報告がなされている³⁾⁵⁾⁻⁸⁾。CEAにおける使用経験の報告はなく、今回の経験からCEAでは頸動脈壁縫合部や頸動脈周辺組織、下位脳神経周囲からの出血に対して有効に使用できるものと考えている。CEAでは術中ヘパリンを投与するが、ヘパリン投与下の使用でも有効な止血を得ることができた。心臓血管外科分野からの報告では、ヘパリン投与下での心疾患患者手術において、出血の89%を10分以内に止血できたとの報告があり⁵⁾、ヘパリン併用のCEAでも安全に使用が可能と思われた。CEAの術野では迷走神経、舌下神経、上喉頭神経などの下位脳神経が露出され、しばしばその近傍組織から出血をきたしていることがある。特に頸動脈後面を剝離し周辺から遊離させた際、その後方には迷走神経が走行しており、しばしばその周辺からの止血に難渋することがある。これらの部位での電気凝固止血(bipolarなどの使用)は、熱伝導により神経障害をきたす可能性も考えられ、極力使用を回避したいところである。そこにFloseal®を使用することで、有効な止血を得るとともに、神経障害を回避することが可能と考えられる。Floseal®は悪性神経膠腫摘出腔や頭蓋底手術での神経周囲からの出血に使用しても、神経障害を起こさなかったとの報告があり¹⁾²⁾、中枢・末梢神経組織に塗布しても安全に使用できるといわれている。Floseal®は注入シリンジ

の先端がノズル状になっており、狭い空隙にも的確に注入できる利点がある。実際の使用でも頸動脈後面や術野遠位部の狭い部位にも難なく注入が可能であった。また、生理食塩水ガーゼにて術野を2分間圧迫した後に、止血に使用されなかった余剰分の Floseal® を流水で洗い流し除去することで、その後のクリアな術野を保つことができ、新たな出血を確認できるなど、視認性の確保も可能となっている。止血までの時間も速やかであり、2分以内(中央値)の止血が可能であったとの報告もある⁶⁾。これまでわれわれが行ってきた従来の方法と比べて、出血量の軽減や手術時間の短縮に関しては、統計的には有意差はなかったが、溝内ら⁸⁾によると腰椎後方椎体間固定術で止血剤に Floseal® を用いた場合では、出血量は有意に減少していたとの報告があり、今後 CEA での Floseal® の使用経験を積んでいくことで、出血量を軽減できる可能性もあるだろう。CEA でのフロシール法による止血は簡便で、速やかな止血が行われ、ストレスなく使用できるものと思われた。

結 語

CEA におけるヒトロンビン含有ゼラチン使用吸収性局所止血材(Floseal®)の使用経験を報告した。使用症例数はまだ少なく、今後も経験を重ね、有効性のみならず安全性においても検討を重ねていきたい。

本論文要旨は第46回日本脳卒中の外科学会(大阪)にお

いて発表した。著者全員は日本脳神経外科学会への COI 申告を完了しています。本論文の発表に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Expert Meeting vol.1. エキスパートミーティング記録集, 頭蓋底開頭腫瘍摘出術の各到達法における局所止血の変遷と将来の可能性. 東京, バクスター社
- 2) Fiss I, Danne M, Stendel R: Use of gelatin-thrombin matrix hemostatic sealant in cranial neurosurgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47: 462-467, 2007
- 3) Lemmer R, Alberch M, Bauer G: Use of Floseal hemostatic matrix in a patient with severe postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res* 38: 435-437, 2012
- 4) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Tolyor DW, *et al*: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991
- 5) Oz MC, Rondinone JF, Shargill NS: FLOSEAL Matrix: new generation topical hemostatic sealant. *J Card Surg* 18: 486-493, 2003
- 6) Renkens KL Jr, Payner TD, Leipzig TJ, *et al*: A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery. *Spine* 26: 1645-1650, 2001
- 7) Richter F, Tüllmann ME, Türk I, *et al*: Improvement of hemostasis in laparoscopic and open partial nephrectomy with gelatin thrombin matrix (FloSeal). *Urologe A* 42: 338-346, 2003
- 8) 溝内龍樹, 山崎昭義, 和泉智博, ほか: 腰椎後方椎体間固定術において Floseal は術後出血量を減少させる. 日脊椎脊髄病会誌 7: 1150-1152, 2016