

尿路手術における組織接着剤 (BI 0.022) の応用

—腎盂切石術, 尿管切石術への適用—

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

北島直登・穂坂正彦

神奈川県立成人病センター泌尿器科 (部長: 近藤猪一郎)

近藤猪一郎・藤井浩・中野勝

国立熱海病院泌尿器科 (部長: 井田時雄)

井田時雄・川上寧

横浜市民病院泌尿器科 (部長: 福島修司)

福島修司・菅原敏道・桜本敏夫

横浜南共済病院泌尿器科 (部長: 福岡洋)

福岡洋・五島明彦

THE EFFICACY OF A TISSUE ADHESIVE AGENT (BI 0.022) ON URINARY TRACT SURGERY

—APPLICATION FOR PYELO-AND URETEROLITHOTOMY—

Naoto KITAJIMA and Masahiko HOSAKA

From the Department of Urology, School of Medicine, Yokohama City University

(Director: Prof. M. Hosaka)

Iichiro KONDO, Hiroshi FUJII and Masaru NAKANO

From the Department of Urology, Kanagawa Prefectural Medical Center for Adults

(Chief: Dr. I. Kondo)

Tokio IDA and Yasushi KAWAKAMI

From the Department of Urology, Atami National Hospital

(Chief: Dr. T. Ida)

Shuji FUKUSHIMA, Toshimichi SUGAWARA and Toshio SAKURAMOTO

From the Department of Urology, Yokohama Municipal Citizens Hospital

(Chief: Dr. S. Fukushima)

Hiroshi FUKUOKA and Akihiko GOTO

From the Department of Urology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

(Chief: Dr. H. Fukuoka)

To evaluate the effect of a tissue adhesive agent (BI 0.022) on renal pelvic and ureteral surgery, the adhesive was applied for 44 patients with urolithiasis. The conventional suture method was performed in 87 patients as a control. The tissue adhesive is composed of fibrinogen, thrombin, factor XIII, aprotinin and CaCl₂. The number of sutures for closure of the incision made on the renal pelvis and the ureter was significantly reduced by the use of the tissue adhesive ($p <$

0.01). There was no tendency of increase in urinary leakage following the application of the method in comparison with the control. Furthermore, it was noteworthy that 10 in cases with less than a 1 cm ureteral incision were completely closed by the use of the adhesive agent.

This tissue adhesive agent should be valuable for renal pelvic and ureteral surgery as a simple substitute for the conventional suture method.

Key words: Fibrin adhesive, BI 0.022, Pyelolithotomy, Ureterolithotomy

はじめに

外科手術における創面の接合には、専ら糸による縫合が行なわれている。糸による縫合は、局所の循環障害を生じ、浮腫・阻血をもたらすことは避けられない。また縫合糸は、異物として残存し、周囲組織の反応により肉芽を形成するという創の生理的癒合にとって不利な面を持つ。しかし、手術においては接合の確実性が最も重要であるため、糸による縫合は、いまだその主流をなしている。

腎盂・尿管の切開面の接合についても同様で、現在まで組織吸収性の糸による縫合が行なわれているが、肉芽を形成し狭窄を来す可能性は否定できない。それに対し、最近用いられるようになった吸収性のフィブリン接着剤による創の接着は、これらの問題を解決するものと考えられるが^{1,2)}、接着力と接着の確実性に不安があり、まだ一般的には行なわれていない。今回われわれは、腎盂・尿管切石術の腎盂・尿管の切開創の接合にフィブリン接着剤 (BI 0.022) を使用し、その接着の確実性について、尿もれという観点から検討した。同時に、血液生化学、血液凝固系への影響も検索し、その有用性について検討した。

対象と方法

1) 対象：神奈川県立成人病センター、国立熱海病院、横浜市立市民病院、横浜南共済病院及び横浜市立大学医学部病院で、1983年1月より1985年10月までの2年10カ月間に施行された腎盂切石術42例、尿管切石術89例、計131例を対象とした。BI 0.022 使用例 44例、非使用例87例である。各症例の性別、年齢分布、手術部位は Table 1 のごとくである。

2) BI 0.022 使用法：Fig. 1 の4本のボトルに Table 2 の成分が入っている。1, 2をゆっくり混和したものをA液とし、3, 4を混和したものをB液として準備する。腎盂又は尿管の切開創が1cm未満なら無縫合、それ以上の場合には創中央に糸をかけて、BI 0.022 を使用した。肉眼的に尿もれが認められた場合には適宜、縫合、接着を追加した。Fig. 2 は、尿管切石術施行時に BI 0.022 を使用しているところ

Table 1. Cases with and without fibrin adhesive

fibrin adhesive (BI0.022)		without	with
Cases		87	44
Sex	male	65	31
	female	22	13
Age	less than 29	8	6
	30 ~ 39	12	8
	40 ~ 49	31	11
	50 ~ 59	24	7
	60 ~ 69	8	7
	70 ~ 79	3	5
	more than 80	1	0
Operation	Pyelolithotomy	27	15
	Ureterolithotomy	60	29

Table 2. Composition of BI 0.022

Composition	Content
Human fibrinogen containing 60 U of Factor XIII (lyophilized)	80 mg
Aprotinin solution	1000 KIU
Bovine thrombin (lyophilized)	400 U
CaCl ₂ solution	40 mM

である。BI 0.022 は、A液とB液を交互に適用する重層法と、混合液を適用する混合法を適宜選択し、切開創に塗布あるいは滴下した。使用量は1ml未満、接着までの固定時間は約1分とした。

3) 尿もれの判定基準：手術時には、肉眼的に尿もれがないように縫合又は接着した。創部にドレーンを留置し、術後排液量を吸引法ないし、ガーゼ重量法で測定した。手術直後から翌日朝までを0日とし、以降24時間ごとに第1日、第2日として、経時的に測定した。臨床的に尿もれと浸出液の区別が困難なため、一定の基準を設けて判断した。すなわち、1日100g以上の排液が2日以上持続する時に尿もれありとした。

4) その他の検査項目：術前と術後2週目に、IVP検査及び血液生化学検査・血液凝固線溶系検査を行な

い、比較検討した。血液生化学検査では、末血一般、肝機能、腎機能の検索を行ない、血液凝固・線溶系の検査では、APTT, PT, フィブリンゲン, FDP を検索した。

結 果

1) 切開創 1 cm あたりの縫合糸数 (Table 3): BI 0.022 使用例では、1 cm あたり平均 1.2 針の縫合を行なったのに対し、非使用例では 4.0 針の縫合を行っており、BI 0.022 使用例で有意に ($p < 0.01$) 縫合数が少ないという結果であった。

2) 術後排液量の推移: 全症例の排液量の推移を Fig. 3,4 に示す。このうち尿もれありと判断されたものは、Table 4 のごとくであった。BI 0.022 非使用例と使用例の尿もれ率は、各々腎盂切石術で 44.4%, 26.7%, 尿管切石術で 15.0%, 10.3% であり、合計 24.1%, 15.9% となり、有意差は認められなかった。

3) 無縫合例の検討: 尿管切石術で、尿管の切開長が 1 cm 以下の 10 症例につき、無縫合で BI 0.022 による接着のみ行なった。創の平均長は 0.86 ± 0.15 cm。排液量の推移は Table 5 のごとくで、すべて尿もれなしと判断された。

4) 術前と術後 2 週目の検査結果の比較: IVP では、BI 0.022 使用例、非使用例とも水腎症、腎機能

Table 3. The number of sutures in 1 cm of incision

Number of sutures/cm	Fibrin adhesive (BI 0.022)	
	without (n=87)	with (n=44)
0.0	0	10
0.1~1.0	0	13
1.1~2.0	14	16
2.1~3.0	10	3
3.1~4.0	15	2
4.1~5.0	19	0
5.1~6.0	14	0
6.1~	3	0
Unknown	12	0
M±S.D.	4.0±1.5	1.2±1.0
Evaluation	P<0.01	

回復はわずかであり、差を認めなかった。血液生化学検査、血液凝固線溶系検査では、BI 0.022 に起因すると考えられる異常は認めなかった。

考 察

縫合糸を用いなくて接着剤により創を接合しようと

Table 4. Percent of urinary leakage following pyelo-and ureterolithotomy

BI 0,022	Pyelolithotomy			Ureterolithotomy			Total		
	Total cases	Cases of urinary leakage	(%)	Total cases	Cases of urinary leakage	(%)	Total cases	Cases of urinary leakage	(%)
without	27	12	44.4	60	9	15.0	87	21	24.1
with	15	4	26.7	29	3	10.3	44	7	15.9

Table 5. The weight of wound secretion after ureterolithotomy without suture method

Case No.	Sex	Length of incision (cm)	Weight of wound secretion (g)				
			0	1st day	2nd day	3rd day	4th day
1	male	0.7	167	48	13	30	0
2	male	0.7	10	4	1	11	0
3	male	1.0	—	50	5	10	—
4	female	0.8	0	0	0	—	—
5	male	0.8	30	25	13	—	—
6	male	0.6	0	30	13	3	—
7	male	1.0	28	50	16	12	—
8	female	1.0	32	10	0	0	0
9	male	1.0	40	13	9	0	0
10	female	1.0	10	66	9	7	0



Fig. 1. Fibrin adhesive (BI 0.002)

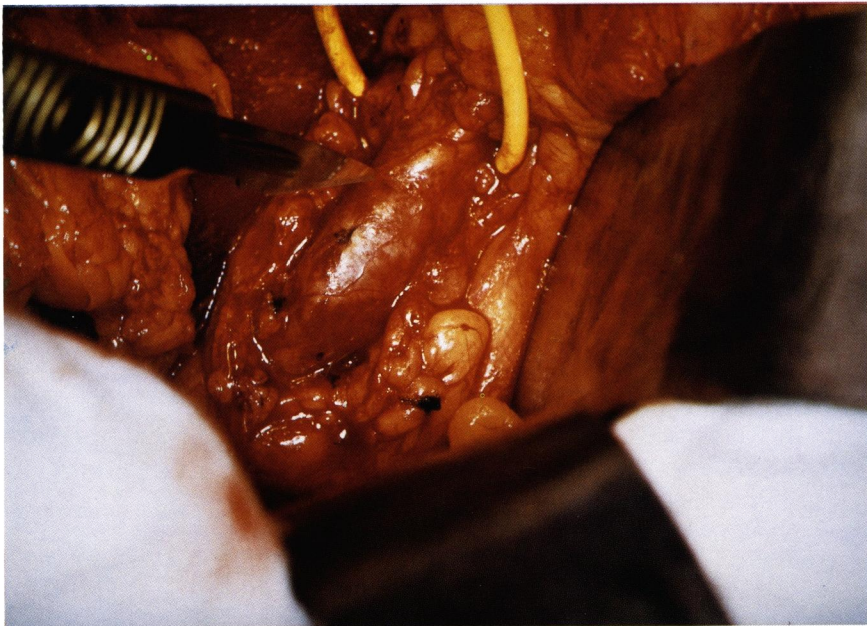


Fig. 2-A Ureterolithotomy. The ureter including a stone



Fig. 2-B Incision made on the ureter

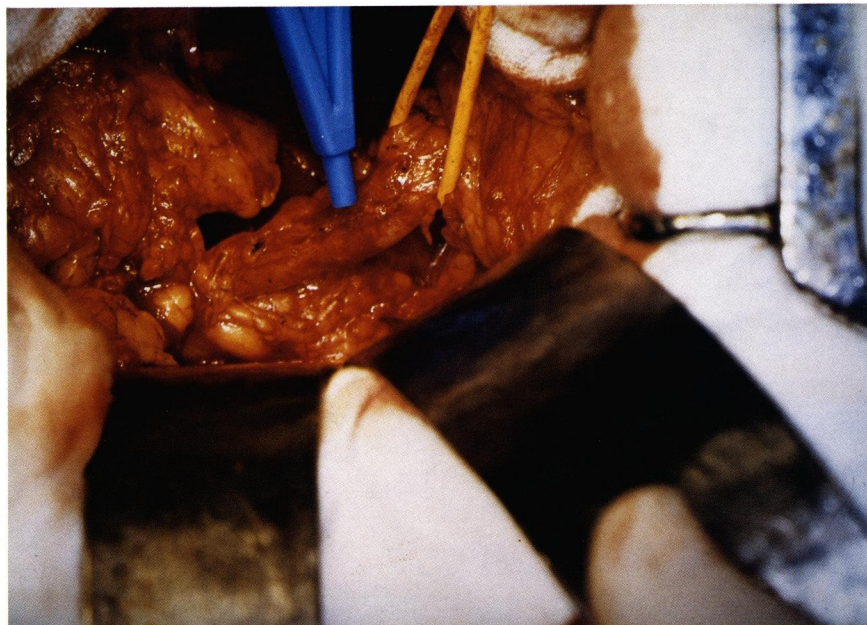


Fig. 2-C Closure of the ureteral incision with the tissue adhesive agent

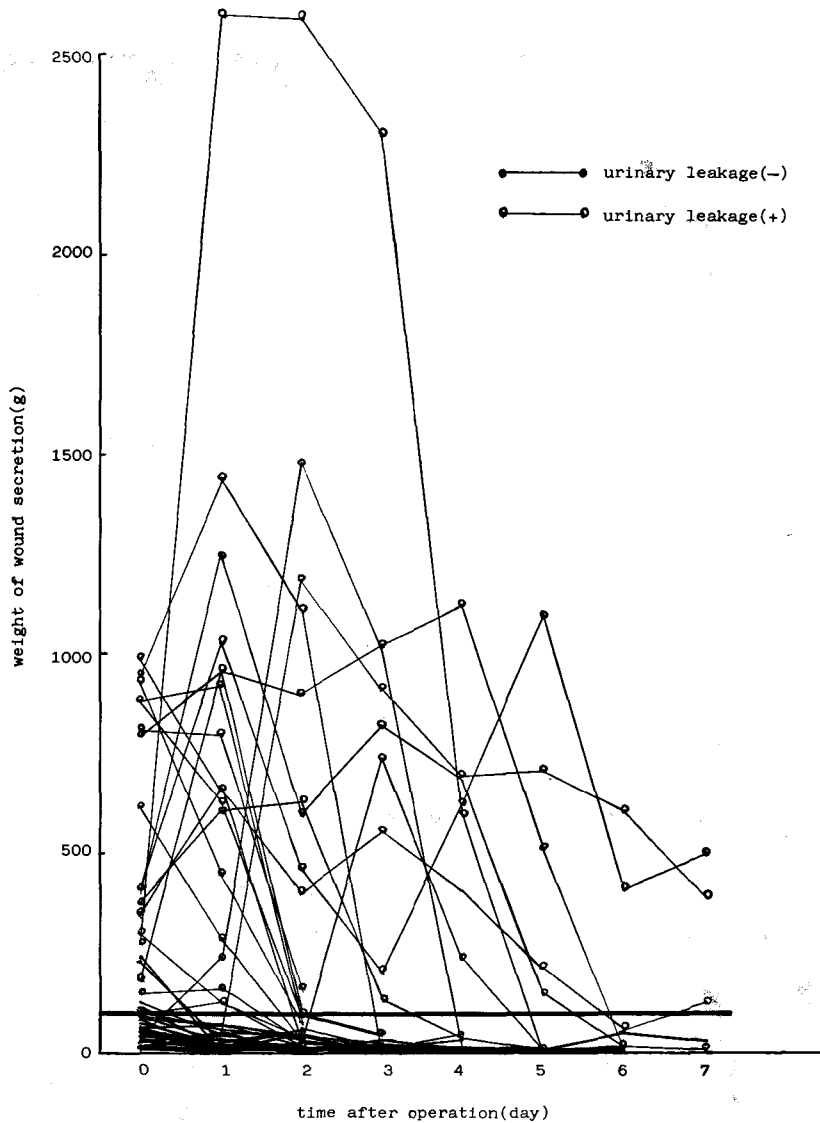


Fig. 3. The weight of wound secretion after pyelo- and ureterolithotomy without BI 0.022 (N=87)

* The secretion, more than 100 g for more than 2 days, was determined as the urinary leakage

いう試みは、1940年 Young ら³⁾がウサギの坐骨神経の接着にフィブリノゲンを用いた報告に始まる。その後、フィブリノゲンによる接着は幾つか試みられてきたが^{4,6)}、広く臨床応用されるに至らなかった。それは、使用したフィブリノゲンの濃度が薄く、また創床の線溶活性のため十分な接着効果が得られなかったためである。一方、合成接着剤は、1958年 Block⁶⁾が、ethoxyline resin を用いて骨折の接着を行なって以来、シアノアクリレートモノマーを主成分とした接着剤を中心に各種の生体組織を接着する実験⁷⁻⁹⁾が行な

われた。その接着力は満足されるものであったが、異物として残存し、組織反応が強く、結果的には十分な創癒合が得られず実用化されなかった。

1970年代に入り高濃度のフィブリノゲンが精製されるようになり、またフィブリンの溶解に対しては、フィブリン安定化因子（血液凝固第XIII因子、Factor XIII）と蛋白分解酵素阻害剤アプロチニンが導入され、創面のフィブリンの長期間の安定が可能となった。その結果、Matras ら¹⁰⁾が、フィブリン接着剤によるウサギ坐骨神経の接合に成功し、臨床応用への道

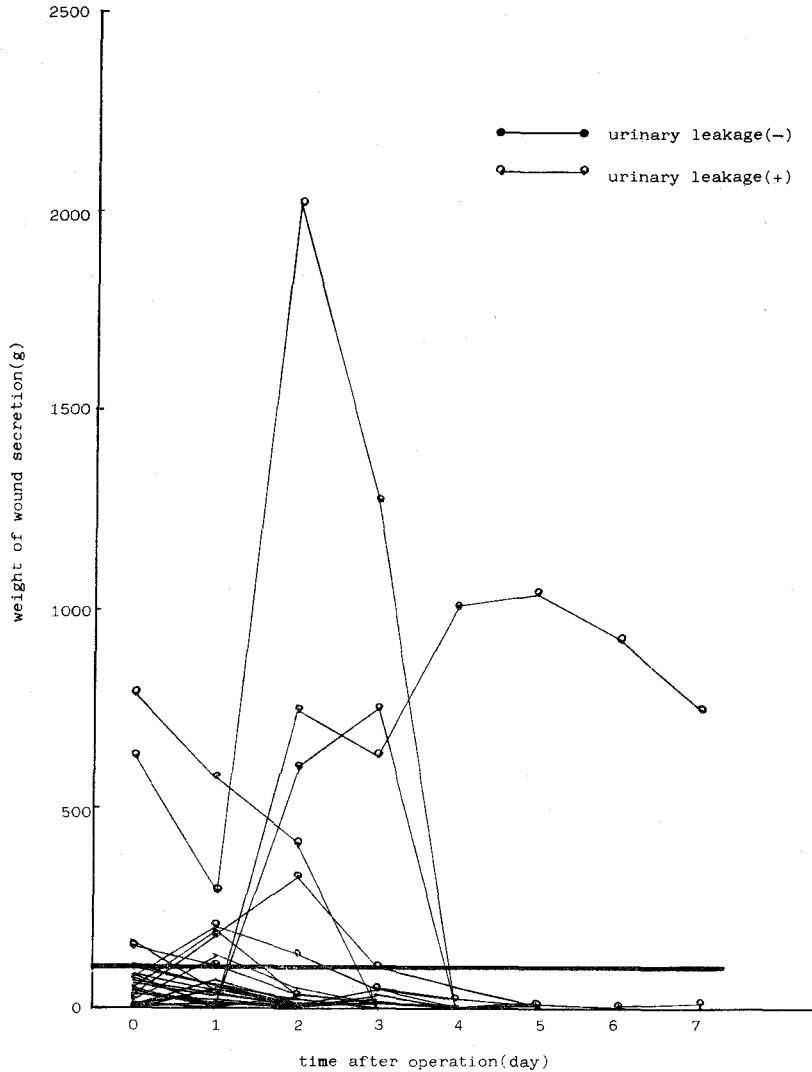


Fig. 4. The weight of wound secretion after pyelo-and ureterolithotomy with BI 0.022 (N=44)

を開いた。その後、多数の臨床例が報告^{1,11-13}され、有用性が確立されつつある。

今回われわれの用いた BI 0.022 は、フィブリノゲン、Factor XⅢ、トロンビン、アプロチニン、塩化カルシウムを主成分とするものである。フィブリノゲンは、ヒト血漿から精製したものである。フィブリノゲンが、加えた Ca^{2+} イオン存在下でトロンビンの作用によりフィブリンに転換される。ゲル状になったフィブリンは、Factor XⅢ の作用で γ 鎖間、 α 鎖間に架橋が形成され安定化される。また Factor XⅢ の作用により、フィブリンがフィブロネクチンを介して組織コラーゲンと強固に結合する。このようにして、

組織間の接着を行なったフィブリンは、生体内ではプラスミンなどの線溶系酵素により分解されるが、添加した蛋白分解酵素阻害剤アプロチニンにより分解が阻止され、長期間安定する。このような接着機序を持つ BI 0.022 は、生理的な創傷治癒の原理を応用したものであり、自然な生着が期待できるものである。しかし尿路手術に使用した場合の接着の確実性については、腎切開術^{2,12} を初め各種泌尿器科手術¹³ に応用して良好な結果を得た報告はあるが、十分な臨床例を検討した報告は少ない。

今回われわれは、BI 0.022 を腎盂・尿管の切開創の接着に用い、BI 0.022 非使用例をコントロールと

して、尿もれの率から接着の確実性について検討した。コントロール群は、各施設での BI 0.022 使用前症例を過去1~2年にわたり集計したものであるが、年齢分布や腎盂・尿管切石術の比はほぼ同一であり、比較検討の対象としては問題ないと考えられた。しかし、尿管切石術における手術部位は、コントロール群では膀胱近接部が60例中13例21.7%であるのに対し、BI 0.022 使用群では29例中10例34.5%であった。尿もれの生じやすい膀胱近接部が BI 0.022 使用群に多かったが、尿もれ率には有意差はなく、BI 0.022 の有効性を示唆するものと考えられた。

今回の結果では、尿もれ率は BI 0.022 使用例、非使用例の間に有意差は認められなかったが、縫合数は創1cmあたり BI 0.022 非使用例で平均4.0針、使用例で平均1.2針と有意差 ($p < 0.01$) を認めた。このことから、BI 0.022 使用によって、尿もれ率を増加させることなく、縫合数を減らすことができると判断された。特に、1cm未満の10症例において、無縫合で BI 0.022 による接着のみ行なったが、すべて尿もれなしであったことは、更に縫合数を減らせる可能性を示唆する。これは尿管切開創の接合において重要な意味を持つ。管腔をもつ組織の接合では、糸による縫合は肉芽形成により狭窄を来す可能性が否定できない。近藤ら²⁾は、イヌで行なった腎切石術で、縫合に用いた cat gut の周囲には肉芽が形成されたが、BI 0.022 による接着面には全く肉芽が形成されずに癒合したと報告している。Scheele ら¹⁾も、フィブリン接着剤による接着では肉芽形成が極めて少ないと報告している。したがって、BI 0.022 による接着は、縫合数を減らし、肉芽形成を抑え、尿管狭窄を来す可能性を低下させると考えられる。このことから、腎盂、尿管の接合に BI 0.022 を使用することは有用であると判断された。

BI 0.022 の抗張力は、実験的には 200 g/cm^2 の力が24時間以上続くと報告¹⁴⁾されているが、糸による縫合の抗張力には及ばない。したがって、BI 0.022 は、張力の弱い部位か、糸による縫合と併用して縫合数を減らすため、あるいは密着性を保ち leak を少なくするための使用に適していると考えられる。腎盂・尿管の切開創の接合には軽度の抗張力を要し、密着性を保つことが尿もれを防ぐために必要である。BI 0.022 はこの条件を十分に満たすものであることが、今回の結果から示された。また止血効果を有するため、出血しやすい実質臓器の接着にも効果があり、腎・肝・脾・膵の損傷面・切開面にも応用されている。

泌尿器科では、今後、尿管腸吻合術、尿管尿管吻合

術、腎盂形成術、尿道形成術などに広く応用できる接着剤であると考えられる。

文 献

- 1) Scheele J, Herzog J und Mühe E: Anastomosensicherung am Verdauungstrakt mit Fibrinkleber. Zentralblatt für Chirurgie **103**: 1325~1336, 1978
- 2) 近藤猪一郎・藤井 浩・中野 勝・飯田萬一・工藤 治・林 昌亮: 尿路手術における組織接着剤の応用. 第1報 イヌ腎切開術. 日泌尿会誌 **76**: 1303~1308, 1985
- 3) Young JZ and Medawar PB: Fibrin suture of peripheral nerves. Lancet **239**: 126~128, 1940
- 4) Cronkite EP, Lozner EL and Deaver JM: Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. JAMA **124**: 976~978, 1944
- 5) Tidrick RT and Warner ED: Fibrin fixation of skin transplants. Surgery **15**: 90~95, 1944
- 6) Block B: Bonding of fractures by plastic adhesive. J Bone & Joint Surg **40**: 804~812, 1958
- 7) Nathan HS, Nachlas MM, Solomon RD, Halpern BD and Seligman AM: Nonsuture closure of arterial incision using a rapidly polymerizing adhesive. Ann Surg **152**: 648~659, 1960
- 8) 水野克巳: 接着剤の外科的応用に関する研究(皮膚及び消化管を中心として). 東京医学雑誌 **71**: 152~171, 1963
- 9) 本郷美弥・桐山畜夫: 泌尿器科領域における cyanoacrylate 系接着剤の研究. 第1報. 家兎腎切開創面及び膀胱切開創縁の接着. 泌尿紀要 **10**: 617~625, 1964
- 10) Matras H, Dinges HP, Lassmann H and Mamoli B: Zur nahtlosen interfazikulären Nerventransplantation im Tierexperiment. Wr Med Wschr **122**: 517~523, 1972
- 11) Spängler HP: Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor XIII. (Experimentelle Untersuchungen und Klinische Erfahrungen). Wien Klin Wschr **88**: 3~18, 1976
- 12) Urlesberger H, Rauchenwald K and Hennig K: Fibrin adhesive in surgery of the renal

- parenchyma. Eur Urol 5: 260~261. 1979
- 13) 三宅弘治・後藤百万・蔡 紹護：泌尿器科手術における新フィブリン接着剤 Tisseel の使用経験. 泌尿紀要 31: 357~364, 1985
- 14) 井上 勉・北谷照雄・小林孝好・林 昌亮：フィブリン接着剤 (ベリプラスト) の接着効果と創の自然治癒過程におよぼす影響. 応用薬理 31: 641~648, 1986
- (1986年2月24日迅速掲載受付)