

脳神経外科領域におけるフィブリン接着剤 (ベリプラストP)の応用

滋賀医科大学*, 大津市民病院**, 脳神経外科, 大津

半田 譲二*, 小山 素磨**

〔原稿受付：平成元年1月24日〕

Use of Fibrin Glue (Beriplast P) for Neurosurgical Practice

JYOJI HANDA* and TSUNEMARO KOYAMA**

Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science*
and Ohtsu Municipal Hospital**, Ohtsu.

Summary

1. Beriplast P was used in 48 places, at 36 neurosurgical operations in 34 patients for various purposes.
2. No complications were encountered. Its use proved useful for sealing an inadvertently entered paranasal sinuses and as an auxiliary measure of controlling venous bleeding from dural sinuses or dural venous lakes difficult to control by usual means.
3. As to its use for sealing the site of dural closure to prevent the leakage and accumulation of the cerebrospinal fluid, it proved useful in the selected patients, but it should be emphasized that the meticulous closure with surgical sutures is of utmost importance and that the availability of fibrin glue does never replace the skilful operative techniques.
4. A case where Beriplast P applied over the dural surface caused obstruction of an epidural drain and resultant epidural hematoma was presented.

フィブリン接着剤は、生体接着剤として最近血管吻合部の止血、肝臓あるいは脾臓などの実質性臓器の損傷部ないし断面の止血、消化管吻合部の接着、熱傷その他による皮膚の損傷部位の保護と治癒促進、その他の目的で使用され、効果が報告されている^{1,5,6,7,8)}。また、最近では、これの脳神経外科領域への応用の報告も散見される^{2,3,4)}。

ここでは、フィブリン接着剤として、ベリプラストPを脳神経外科手術に使用した初期の経験をまとめた。

症 例

2施設で、計33例の患者に対する35回の脳神経外科手術に際して、種々の目的でベリプラストPを使用した。これに、他の施設で経験した、教訓に富む1例を

Key words: Fibrin, Tissue adhesive, Cerebrospinal fluid leakage, Cerebrospinal fluid accumulation, Beriplast P.
索引語：フィブリン、組織接着剤、髄液漏、髄液貯溜、ベリプラストP。
Present address: Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Seta, Ohtsu, 520-21 Shiga-ken.

加え、総計34例、36手術に際して48カ所にペリプラストPを使用した成績を集計、検討した。

使用目的に対する効果は、各患者の主治医が、1：著効、2：有効、3：やや有効、4：無効、5：悪化、6：判定不能、の別で部位別に判断したが、本稿ではこの記載にとらわれることなく、改めて独自に有効性の判定をし直した。

34例の患者は、年齢は2カ月から73才、平均43.8才で、1才未満が3例、4手術、70才以上が4例、4手術、性別は男12例、14手術、女22例、22手術であった。

36回の手術の内訳は、前頭開頭による眼窩内腫瘍剔除術1回を含めて開頭術が22例、22手術、脊椎・脊髄に対する手術が13例、14手術であった（1例では開頭術と脊髄手術が別別に行われたため、総症例数は34例である）。

また、ペリプラストPの使用量は、1カ所あたりA液として0.2ml～3ml、使用部位合計48カ所の中、1ml未満の使用が17カ所、1mlの使用が22カ所、2mlの使用が4カ所、3mlの使用が5カ所であった。使用法はヘキストジャパン社から示された用法に従い、重層法または混合法のいずれかによった。

成 績

有効性の判定

全例を、I：開頭術、II：脊髄手術、に分け、更に開頭術については使用目的別に有効性を判定した。

I 開頭術

A 開放された副鼻腔などの閉鎖の目的で使用したもの

a 開頭に際して大きく開放された前頭洞(5手術)、又は蝶形骨洞(1手術)を、自家筋肉片(4カ所)、又は自家骨膜片(2カ所)とペリプラストPとで閉鎖した。

b 開頭術に際して乳突蜂巣が大きく開放された2手術で、bone waxで閉鎖困難であった部位にペリプラストPを使用した。

c 聴神経腫瘍全剔除に際して、内耳道壁をair drillで削除中、air cellが開放された1手術で、ペリプラストPのみを用いてこの閉鎖を試みた。

d 前頭・側頭開頭で、硬膜外および硬膜内から、トルコ鞍部から上咽頭に達する脊索腫を切除中に、上咽頭に穿破した。この穿孔部に自家筋肉片をあて、ペリプラストPを用いて閉鎖した。(なお、この例は、同時に蝶形骨洞も大きく開放された——前記a)。

これらの9症例、10カ所の使用については、髄液漏、気脳症、あるいは頭蓋内感染症などの発生は全くなく、全例順調に経過した。また、従来の経験に比し、bone waxや自家筋肉片の使用量も少なかった。これらから、この群はすべて有効と判定した。

B 止血の補助の目的で使用したもの

開頭術に際して横静脈洞を損傷した1例、および髄膜腫で横静脈洞内の腫瘍を切除し、静脈洞壁に欠損を生じた1例で、計2カ所の静脈洞壁欠損部にOxycel、またはLyoduraをあて、ペリプラストPでこれを固定した。また、後頭下開頭術に際して小脳天幕のvenous lakeからの出血が止血困難であった1例で、出血部に少量のOxycelをあて、ペリプラストPを塗布した。

これら、止血が困難であった静脈性出血の止血補助の目的で使用した例では、いずれも容易に完全な止血効果が得られ、有効と判定した。

C 開頭術時硬膜縫合部からの髄液漏出防止の目的で使用したもの

a 開頭術の際、硬膜切開部を縫合糸のみで閉鎖し、縫合部をペリプラストPで補強した10例、10手術のうち、1例で髄液の頭皮下貯溜がおこり、この例は無効と判定した。

8例、8手術では、髄液の頭皮下貯溜はおこらず、順調な経過をとった。しかし、注意深く縫合を行ない、また髄液循環障害もなければ、硬膜縫合部は特にペリプラストPなどの組織接着剤を使用しなくても治癒するのが通常であり、この意味で、これらの例は効果判定不能と分類した。

残りの1例、1手術では、中大脳動脈瘤を処理後、硬膜縫合部にペリプラスト2mlを塗布し、硬膜外ドレーンをおいて創を閉じた。手術終了直後、ドレーンからの流出が停止し、検創したところ、硬膜外血腫の形成がみられた。血腫形成の一因として、ドレーンの側孔を有する先端数cmが凝固したペリプラストPで完全に閉塞していた。この例では、早期に硬膜外血腫を除去して事なきを得たが、ペリプラストP使用に際して注意すべき教訓に富む一例であった。この例は、有害と判定した。

b aと別の6例、6手術では、Lyodura(5カ所)、又は自家筋膜片(1カ所)を用いて硬膜を閉じた。うち、1例はLyoduraの縫着部から髄液の漏出、皮下貯溜がつづいて再手術を必要とし、無効と判定した。4例、4手術では、髄液貯溜はおこらなかったが、前

述と同様の理由で、効果判定不能と分類した。残りの1例では、旁矢状髄膜腫剔出後、附着部附近の硬膜の切除によって生じた硬膜欠損部の修復に Lyodura を用いた。この際、上矢状静脈洞側は縫合することなく、ペリプラストPにより固定するのみにとどめたが、術後髄液貯溜はなく、有効と判定した。

これらをおわせると、開頭術後、Lyodura や自家筋膜片などの使用の有無を問わず、硬膜の縫合、閉鎖部からの髄液の漏出、皮下貯溜を防止する目的でペリプラストPを使用した16手術について、明らかに無効であったもの2、有効と思われたもの1、効果判定不能が12、有害であったもの1、という結果であった。

D 髄液漏出防止の目的で用いた特殊な例

破裂脳動脈瘤急性期手術後、頭皮下に髄液貯溜が持続した1例で、10日後に骨片整復術を行った際、脳槽ドレナージおよび脳室ドレナージの挿入部からのお髄液の流出が続いているのみがみとめられた。これらの硬膜欠損部は縫合が不可能であったため、ペリプラストPの塗布のみで閉鎖を計った。

また、高度水頭症の乳児例で、脳室腹膜腔短絡術に際して脳室側チューブの挿入部からの髄液漏出がたつよく、術後に頭皮下髄液貯溜がおこることが予想された。この例で、脳室側チューブ挿入部の硬膜面にペリプラストPを塗布し、閉鎖を計った。

この2例2手術とも、術後に髄液の漏出、貯溜はなく、有効と判定した。

E その他の例

蝶形骨平面髄膜腫で、腫瘍剔出後附着部の硬膜を広汎に切除し、さらに、骨も air drill で除去したが、蝶形骨洞粘膜には達しなかった。念のためこの部に Lyodura をおき、ペリプラストPで固定した。

前頭開頭により涙腺腫瘍を剔出した1例で、眼窩骨膜の欠損部に Lyodura をおき、ペリプラストPで固定した。

また、中大脳動脈巨大動脈瘤のクリッピング後、一部残存した動脈瘤柄部を綿花片で wrapping し、この綿花片をペリプラストPで固定した。

これら3例、3手術とも、固定の目的が達成できたかどうかは確認できず、従って、効果判定不能と分類した。

II 脊髄手術

13例、14回の脊椎・脊髄に対する手術で、14カ所にペリプラストPを使用した。そのうち2例は頸椎後縦靱帯骨化症に対する前方からの approach であり、残

りは脊髄腫瘍、腰部椎管狭窄症などに対する椎弓切除、腰部脂肪髄膜瘤の切除修復術、その他いずれも後方からの approach であった。

この14手術中5手術では、硬膜切開部を縫合糸のみで（2手術）、自家脂肪組織を使用して（1手術）、または、自家筋肉片を使用して（2手術）、縫合、閉鎖し、ペリプラストPで縫合部を補強した。しかし、術後に髄液の漏出、皮下貯溜を認め、5手術とも無効と判定した。

1例で、腰部脂肪髄膜瘤根治手術の際、硬膜を完全に縫合、閉鎖できず、その部分にペリプラストPを塗布するにとどめた。術後、成下に髄液貯溜をきたしたが、2週後に検創したところ、前回ペリプラストPで修復した部位は完全に閉鎖して髄液の漏出はなく、髄液貯溜はさらに尾側の、前回見落していた硬膜欠損部からの漏出によるものであった。この部位は直接縫合することが不可能であったため、ペリプラストPのみで修復し、その後の経過は順調であった。この1例、2手術については、有効と効果判定をした。

残りの7例、7手術は、硬膜を縫合糸のみで（4手術）、自家筋肉片を用いて（2手術）、又は Lyodura を用いて（1手術）、縫合、閉鎖し、いずれも術後に髄液貯溜をみとめなかった。しかし、この中には、硬膜欠損は生じたがクモ膜は損傷されず、単に補強の目的で自家筋肉片を使用した例もあり、残りも、硬膜、又は硬膜とクモ膜の両者を注意深く縫合したので、術後に髄液貯溜がなかったことがペリプラストPの効果とは即断できず、これらはすべて判定不能と分類した。

これら全例の判定成績を表1にまとめた。

表1 ペリプラストPの使用成績

使用群	判定				計	
	有効	無効	判定不能	有害		
I	A	10	0	0	0	10
	B	3	0	0	0	3
	C	1	2	12	1	16
	D	2	0	0	0	2
	E	0	0	3	0	3
II	2	5	7	0	14	

I・開頭術、II：脊椎・脊髄に対する手術、A：副鼻腔閉鎖に使用、B：止血補助に使用、C：硬膜閉鎖部からの髄液漏出防止に使用、D：髄液漏出防止に使用した特殊な例、E：その他の目的で使用。

副作用又は臨床検査値の異常

6例, 6手術の術後に, 副作用又は臨床検査値の異常がみられた。

後下小脳動脈動脈瘤破裂15日目の手術例1例で, 術後 38°C を越える発熱が9日間持続し原因を明らかにすることができなかった。

3例で, 手術後の臨床検査で貧血がみられたが, いずれも術中の出血によるものと思われた。別の1例で尿崩症, 電解質異常がみられたが, この例は視床下部腫瘍試験切除例(悪性リンパ腫)で, 手術操作自体によるものであった。また別の1例で術後軽度の肝機能障害がみられたが, 他の併用薬剤によるものと考えられた。

考 察

ベリプラストPは, 血液凝固第Ⅷ因子含有フィブリノゲン凍結乾燥粉末(バイアル1), アプロチニン液(バイアル2), トロンビン凍結乾燥粉末(バイアル3), 塩化カルシウム液(バイアル4)の4バイアルから構成されている。バイアル1の内容をバイアル2液全量で溶解したA液と, バイアル3の内容をバイアル2液と等量のバイアル4液で溶解したB液とを, 接着または閉鎖しようとする部位に重層または混合して適用する。これにより, 血液凝固の最終段階を模倣して形成された, 安定化したフィブリン塊内で線維芽細胞が増殖し, 膠原線維や肉芽基質成分が産生され, 組織修復を経て治癒に到るとされている。

今回の報告の内容は, このベリプラストPを脳神経外科手術に使用した, われわれの初期の症例をまとめたにすぎない。薬剤の性格あるいは使用目的などからも, 盲検テストも行ない難いこともあって, この成績からベリプラストPの脳神経外科領域における有用性の有無を結論づけることはもとより不可能である。

しかしながら, 印象として, 開頭術中に副鼻腔などが開放された時, 自家筋肉片などと併用してこの開放部を閉鎖するのに本剤は明らかに有用であると思われた(I-A群)。特に, 内耳道壁を air drill で削除中 air cell が開放された例では, bone wax などによる閉鎖が困難で, 本剤の使用がきわめて有用であった。同様な経験は Bentivoglio ら⁷⁾によっても報告されている。

その他, 止血が困難であった硬膜静脈洞, 又は硬膜の venous lake からの出血に際しても, 本剤を併用してはじめて, しかも容易に, 止血でき, この様な止血

補助の目的での使用についても, 本剤の有用性がうかがわれた(I-B群)。

これに対して, 開頭術であれ, 脊椎・脊髄に対する手術であれ, 硬膜縫合部からの髄液の漏出や皮下貯溜を防止する目的でのベリプラストPの使用についてみると, これを使用した30カ所のうち7カ所で髄液の漏出がみられ, これらはすべて無効例と判定した(I-C, II群)。髄液の漏出や皮下貯溜のみられなかったのは19カ所であったが, 縫合糸のみによる縫合, あるいは Lyodura や自家筋膜片, その他を使用した縫合のみでも硬膜閉鎖の目的は通常十分に達し得ることから, これら19カ所でのベリプラストP使用の効果は, 判定不能と分類せざるを得なかった(I-C, II群)。

一方, 大きな硬膜欠損部に Lyodura をおいたが, 一辺で縫合が不可能だった1例(I-C群)はベリプラストPのみで接着し, また別のドレナージのための硬膜欠損部から髄液の流出が続いていた1例では, この欠損をベリプラストPのみで閉鎖した(I-D群)。これらのほか, 高度水頭症の脳室腹膜腔短絡術に際して脳室側チューブ挿入部からの髄液の漏出を本剤のみで防止し得た例(I-D群), 脊髄手術でも硬膜欠損部を本剤のみで閉鎖し得た1例, 2手術(II群)など, すくなくとも5手術では本剤の使用が髄液漏出防止に有効であった, と判断した。

これらを考慮すると, ベリプラストPは, 症例を選べば硬膜欠損部あるいは縫合部からの髄液漏出防止にたしかに有用な例がある。しかし, 硬膜閉鎖には, 適切な縫合操作があくまで一義的に必要であり, ベリプラストPの使用は決して未熟な, あるいは粗雑な手術手技をカバーするものでないことはいうまでもない。

また, 本報告の症例のうち, I-C群の1例で, 硬膜面に使用したベリプラストPが硬膜外ドレーンを完全に閉塞した。この例では, ドレーンの先端の位置やベリプラストPの使用量なども関連して, 手術手技に過誤があったことは確実である。しかし, この様な危険な状態もおこり得ること, 従って本剤の使用には細心の注意を必要とすることも強調されるべきである。

最後に, I-E群の1例で, 脳動脈瘤の wrapping を行なった綿花片を固定するのにベリプラストPを使用した。同様の応用は河野ら⁸⁾もすでに行なっている。従来, 同様の目的で Aron-Alpha を使用した場合に比較して, すくなくとも手術操作は容易で, また固い固形物にならない点でも優れている様に思われた。ただし, 使用したベリプラストPが, 綿花片を動脈瘤壁の

器質的な補強が完成するまで固定し得たか否かは判定し得ない。この様な例も含めて、脳神経外科領域の手術に際してペリプラストPを使用するにあたっては、髄液に浴した状態でのペリプラストPの運命についての更に詳細な検討が必要と思われた。

結 語

1. 34例, 36回の脳神経外科手術で, 48カ所にペリプラストPを種々の目的で使用した。
2. ペリプラストPは, 副鼻腔が開放されたとき, これを閉鎖する目的で, あるいはまた止血困難な出血部位の止血の補助手段として, 有用であった。
3. 硬膜欠損部あるいは縫合部からの髄液漏出防止については, 本剤の使用が有用と思われる例もあったが, 熟練した手技による, 精密な縫合が一義的であることには変りはなく, ペリプラストPの使用が不十分な手術手技を補完するものでないことは強調されるべきである。
4. また, 使用法を誤ると, 本剤の使用がドレーンの閉塞などの重要な事態を惹起することもあり得る。

参 考 文 献

- 1) 坂東正士：形成外科における BI 0.022 の使用経

験. 新薬と臨牀 35 : 1202-1210, 1986.

- 2) Bentivoglio P, Cheeseman AD, Symon I: Surgical management of acoustic neuromas during the last five years. Part II: Results of facial and cochlear nerve function. Surg. Neurol. 29 : 205-209, 1988.
- 3) 河野輝昭, 三宅仁志, 福嶋政昭, ほか：脳神経外科手術時の硬膜縫合部髄液漏に対する Fibrin 接着剤の使用経験. 新薬と臨牀 35 : 1675-1680, 1986.
- 4) 宮崎修平, 片山容一, 中村三郎, ほか：脳外科手術後の髄液漏れに対する Fibrin 接着剤の有用性. 新薬と臨牀 35 : 1692-1696, 1986.
- 5) 中村紀夫：Fibrin 接着剤の創傷治癒に対する影響と臨床応用. 臨床外科 40 : 161-166, 1985.
- 6) 中村紀夫, 坂口友次郎, 田村茂樹, ほか：消化管の縫合不全および瘻孔閉鎖に対するフィブリン接着剤の臨床応用 (第2報). 臨床外科 40 : 569-573, 1985.
- 7) 長尾房大, 中村紀夫, 石引久弥, ほか：フィブリン接着剤 (BI 0.002) の消化管吻合における有用性の検討——非使用群を対照とした比較試験——. 外科診療 29 : 978-988, 1987.
- 8) 名越正樹, 三島好雄, 久米進一郎, ほか：血管吻合部, 縫合部へのフィブリン接着剤の応用に関する実験的研究. 新薬と臨牀 35 : 2369-2374, 1986.