

# 自己フィブリン糊とPGAシートとの コンビネーション効果

<p><b>座長</b></p> <p>福岡大学医学部 脳神経外科</p> <p><b>安部 洋先生</b></p>		<p><b>演者1</b></p> <p>国際医療福祉大学三田病院 脳神経外科</p> <p><b>大山 健一先生</b></p>		<p><b>演者2</b></p> <p>岐阜大学医学部 脳神経外科</p> <p><b>中山 則之先生</b></p>	
--	---	---	---	--	---

**はじめに  
(座長)**

本日のテーマは、脳神経外科手術における自己フィブリン糊「クリオシール」とPGAシート「デュラウェーブ」とのコンビネーション効果です。大山 健一先生には主に内視鏡下経鼻手術での頭蓋底再建において、中山 則之先生には主に開頭手術において、両者をどのように活用しているか、お話いただきます。

## 内視鏡下経鼻頭蓋底手術の頭蓋底再建法 —自己フィブリン糊とPGAシートの有用性—

**演者1** 国際医療福祉大学三田病院 脳神経外科 **大山 健一先生**

内視鏡下経鼻頭蓋底手術における頭蓋底再建に用いられる様々な素材

<p><b>Allogenic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrin glue</li> <li>• Gelatin foam</li> <li>• Collagen sheet</li> </ul>	<p><b>Autologous</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fat</li> <li>• Fascia</li> <li>• Muscle</li> <li>• Mucosa</li> <li>• Bone</li> <li>• Fibrin glue</li> </ul>	<p><b>Artificial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titan</li> <li>• Ceramic</li> <li>• PGA sheet</li> <li>• Vicryl sheet</li> <li>• ePTFE</li> <li>• Cement</li> </ul>
---	---	---

頭蓋底再建に用いる素材は、他家組織、自家組織、人工物に分けられます。我々は、赤字で示した素材を使用しますが、特に自家組織は安全性の観点から信頼度が高く、自己血由来の自己フィブリン糊（クリオシール）の登場は、患者さんへ福音をもたらしました。また、人工物であるPGAシート（デュラウェーブ）は、十数年来、好んで使用している素材の一つです。

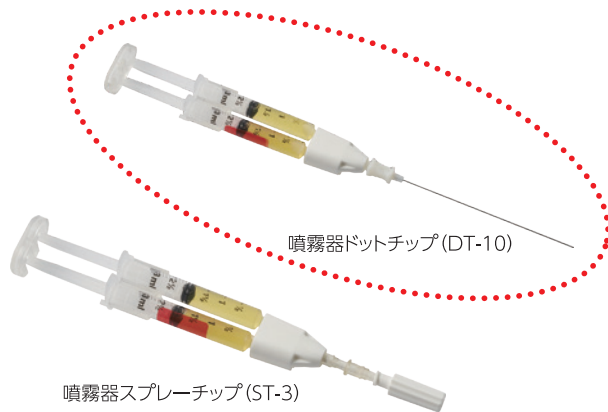
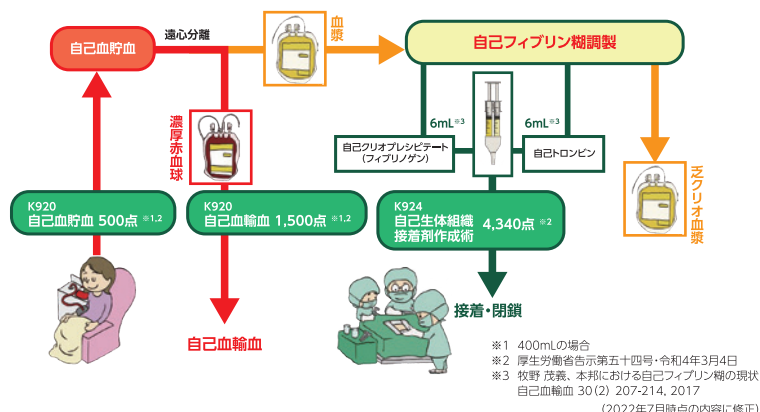
### 当科の内視鏡下経鼻手術における頭蓋底再建法の実際

<p><b>Our reconstructive technique for EEA</b></p> <table border="0"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">No or minor CSF leakage <b>Grade 0,1</b></td> <td style="padding: 5px;">gelatin ± dural closure w/ a few stiches + PGA sheet</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Moderate CSF leakage <b>Grade 2</b></td> <td style="padding: 5px;">Fat or gelatin + dural closure w/ a few stiches + PGA sheet</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">High flow CSF leakage <b>Grade 3</b></td> <td style="padding: 5px;">Duraplasty + PGA sheet ± Nasoseptal flap</td> </tr> </table> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">w or w/o Lumbar drainage</p> <p style="font-size: small;">EEA(Endoscopic Endonasal Approach)</p>	No or minor CSF leakage <b>Grade 0,1</b>	gelatin ± dural closure w/ a few stiches + PGA sheet	Moderate CSF leakage <b>Grade 2</b>	Fat or gelatin + dural closure w/ a few stiches + PGA sheet	High flow CSF leakage <b>Grade 3</b>	Duraplasty + PGA sheet ± Nasoseptal flap	<p><b>CSF leak grading</b></p> <p><b>TABLE 1.</b> Cerebrospinal fluid leak grading system</p> <table border="1" style="font-size: x-small; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Grade of leak</th> <th>Description of leak</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 0</td> <td>Absence of cerebrospinal fluid leak, confirmed by Valsalva maneuver</td> </tr> <tr> <td>Grade 1</td> <td>Small "weeping" leak, confirmed by Valsalva maneuver, without obvious or with only small diaphragmatic defect</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>Moderate cerebrospinal fluid leak, with obvious diaphragmatic defect</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>Large cerebrospinal fluid leak, typically created as part of extended transsphenoidal approach through the supradiaphragmatic or clival dura for tumor access</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small;">Esposito F, et al, Neurosurgery, 2007</p>	Grade of leak	Description of leak	Grade 0	Absence of cerebrospinal fluid leak, confirmed by Valsalva maneuver	Grade 1	Small "weeping" leak, confirmed by Valsalva maneuver, without obvious or with only small diaphragmatic defect	Grade 2	Moderate cerebrospinal fluid leak, with obvious diaphragmatic defect	Grade 3	Large cerebrospinal fluid leak, typically created as part of extended transsphenoidal approach through the supradiaphragmatic or clival dura for tumor access
No or minor CSF leakage <b>Grade 0,1</b>	gelatin ± dural closure w/ a few stiches + PGA sheet																
Moderate CSF leakage <b>Grade 2</b>	Fat or gelatin + dural closure w/ a few stiches + PGA sheet																
High flow CSF leakage <b>Grade 3</b>	Duraplasty + PGA sheet ± Nasoseptal flap																
Grade of leak	Description of leak																
Grade 0	Absence of cerebrospinal fluid leak, confirmed by Valsalva maneuver																
Grade 1	Small "weeping" leak, confirmed by Valsalva maneuver, without obvious or with only small diaphragmatic defect																
Grade 2	Moderate cerebrospinal fluid leak, with obvious diaphragmatic defect																
Grade 3	Large cerebrospinal fluid leak, typically created as part of extended transsphenoidal approach through the supradiaphragmatic or clival dura for tumor access																

髄液漏のグレーディングを元にした、経鼻手術における頭蓋底再建についてご紹介します。Grade0,1に対しては、摘出腔にゼラチンスポンジを入れ、硬膜を1針もしくは2針縫合し、PGAシートで覆います。Grade2に対しては、より確実な再建をする場合、摘出腔に脂肪を入れ、硬膜を軽く縫合し、PGAシートで覆います。Grade0～2については、この方法により、ほぼ100%髄液漏が発生しません。一方Grade3に対しては、最近、硬膜をなるべくよせて縫合し、その隙間に脂肪をいれることで、閉鎖が可能になることがわかってきました。縫合した上をPGAシートで覆い、フィブリン糊を滴下します。鼻中隔粘膜フラップは、ハイフローでなければほぼ使用しません。第三脳室が開くような場合は、より確実に閉鎖するという意味で、使用したほうがよいと考えます。

## クリオシールの調製と使用する噴霧器

### クリオシール



自己フィブリン糊は、十数年前私が虎の門病院に勤務していた際長く使用していました。しかし当時は完全な自己血由来ではなく、他家血由来のトロンビンを組み合わせて使用していたため、感染のリスクが回避できないことを患者さんへ説明していました。その後クリオシールシステムが開発され、完全な自己血由来のフィブリン糊が調製可能となりました。

クリオシールシステムでは、自己血貯血後に分離された血漿から専用装置を用いて自己フィブリノゲン液と自己トロンビン液を調製します。本装置はレンタルによる使用が可能ですが、400mL採血の場合自己血貯血で500点、自己血輸血で1,500点、さらにクリオシールの調製で4,340点の輸血料が算定可能ですので、月2回以上クリオシールを使用すれば診療報酬はレンタル料(99,000円/月(税込))を上回ります。したがって、費用面においても十分導入する価値があると考えます。

また、クリオシールには2種類の噴霧器がありますが、経鼻手術の場合はドットチップを使用します。

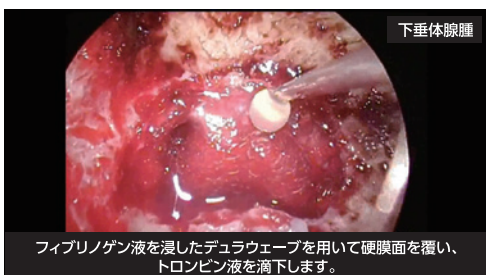
## デュラウェーブとクリオシールを用いた頭蓋底再建

### 動画



### Reconstruction for minor CSF leak pituitary adenoma

"PGA sheet + autologous fibrin glue"



下垂体腺腫の腫瘍摘出後、髄液漏がマイナーリークであった症例に、デュラウェーブとクリオシールを用いて頭蓋底再建を行いました。

摘出腔にゼラチンスポンジを入れ、硬膜を縫合した後、フィブリノゲン液を湿したデュラウェーブで硬膜面を覆い、トロンビン液を滴下します。クリオシールは固まるまで少し時間がかかるため、患者さんの頭の位置を少し下げ、傾斜になっていた術野を平らに近づけることで、クリオシールが流れないように工夫しています。

デュラウェーブとクリオシールは非常に相性が良いと思います。クリオシールのフィブリノゲン液は、市販のフィブリノゲン液に比べて粘度が低くやわらかいため、デュラウェーブになじみやすい特徴があります。そのため、フィブリノゲン液がデュラウェーブへしっかり浸透し、デュラウェーブを置きたい場所に留めることができ、そこにトロンビン液をかけることで、より確実な閉鎖が可能になります。

※クリオシールの使用方法については、最新の添付文書をご参照ください。

## Take home message

- ✓ 内視鏡下経鼻手術における様々な頭蓋底再建法を熟知する
- ✓ 必要最小限の頭蓋底開窓を行うことでCSFLのリスクが下がる
- ✓ 頭蓋内圧に抗する、あるいは頭蓋内圧を下げることで頭蓋底再建の成否を分かち
- ✓ 自己フィブリン糊とPGAシートによる頭蓋底再建法は、感染のリスクを回避しつつ、堅牢な再建が可能な方法である

内視鏡下経鼻手術における頭蓋底再建法には様々な方法がありますが、特に硬膜に関しては必要最小限の開窓とすること、また、頭蓋内圧をいかにコントロールするかが重要なポイントです。クリオシールとデュラウェーブによる頭蓋底再建法は、感染のリスクを回避しつつ、堅牢な再建が可能であり、有用な方法であると考えます。

# 脳神経外科手術における貯血式自己血輸血と完全自己フィブリン糊の安全性・有用性 —止血操作・脳室閉鎖・髄液漏予防手技などについて—

演者2 岐阜大学医学部 脳神経外科 中山 則之先生

## フィブリン糊の分類と比較

フィブリン糊の種類	フィブリノゲン凝固第XIII因子	トロンピン	凝固時間 <sup>1)</sup>	フィブリン塊安定化因子	接着強度 <sup>1)2)</sup>	費用	保険適用
同種フィブリン糊	ヒトプール血漿由来	ヒトプール血漿由来	早い	アプロチニン(ウシ肺抽出物)	中	高い	有
手法による自己フィブリン糊	自己血漿由来	ウシ血漿由来	早い	フィブロネクテン、vWF	中	安い	有
自動機器による自己フィブリン糊	自己血漿由来	自己血漿由来	やや遅い	フィブロネクテン、vWF	強	高い	有

1) 秋野 光明, 他: CryoSeal™ System を用いたシングルドナー由来フィブリン糊の調製, 自己血輸血17(1): 21-26, 2004  
 2) 人見 麻子, 他: 自己フィブリン糊クリオシールの創傷治癒促進効果—市販フィブリン糊との効果比較—, 薬理と治療40(5): 421-426, 2012

同種フィブリン糊は、ヒトプール血漿由来です。凝固時間が早いという利点がありますが、フィブリン塊安定化因子としてウシ肺抽出物のアプロチニンが添加されています。

一方、自己フィブリン糊には、用手法と専用装置で調製するものがあります。用手法は費用が安いという利点がありますが、トロンピンがウシ血漿由来なため、完全な自己由来ではありません。一方、専用装置で調製する自己フィブリン糊(クリオシール)は、フィブリノゲン、トロンピン共に自己血漿由来です。また、凝固時間がやや遅いものの、接着強度は同種フィブリン糊に比べ強いという特徴があります。

## 当科におけるクリオシール使用方法の工夫

### 基材を用いたクリオシールの使用

#### 脳神経外科の術野には傾斜が存在

- 弱点** 粘度が低い。凝固に時間がかかる。
- 利点** 接着強度が高い。

凝固するまで時間稼ぎが必要。

#### 自己フィブリン糊用基材: 染み込ませて固める

##### 局所止血薬

酸化再生セルロース: Surgicel® サージセル

吸収性縫合/組織補強材・脳硬膜補綴材

ポリグリコール酸: Neoveil® ネオベール, Durawave® デュラウェーブ

### クリオシールを解凍するタイミング

#### 有効活性時間の存在: 解凍後6時間以内

##### 自己血: 400mL

- 自己Cryoprecipitate(クリオ): 3~9mL (1~3セット)
- 用途により溶解するタイミングをずらし使用

1. 開頭時: 静脈洞近傍操作(止血)
2. 顕微鏡操作開始時
3. 閉頭時: 硬膜閉鎖

- 止血
- 瘻孔閉鎖
- くも膜形成
- 神経・血管固定
- 硬膜閉鎖
- 脳室壁閉鎖
- 骨くず固定



クリオシールは、接着強度が高いという利点がある一方、粘度が低く、凝固するまでに時間を要するという弱点があります。脳神経外科の術野は傾斜が存在するため、当科では、クリオシールが滴り落ちないように、サージセルやネオベール、デュラウェーブなどを基材として併用し、クリオシールを染み込ませて固めるという工夫をしています。

当科における153例の検討では、400mL貯血から平均4.51±1.05mL (3.0~8.4mL)のクリオシールが調製されました。クリオシールシステムは、3mLのシリンジセットが3セット付属しているため、調製された量によって、1~3セットのシリンジセットが用意されます。クリオシールは、トロンピンの有効活性時間から解凍後6時間以内の使用が推奨されており、当科では、用途により解凍するタイミングをずらして使用しています。

## 傾斜がないテント上の硬膜閉鎖

動画



テント上の硬膜閉鎖

強固な接着を要する硬膜閉鎖後の脳脊髄液漏出予防

脳脊髄液の漏出予防を目的に、クリオシールをスプレータイプの噴霧器で噴霧しています。

傾斜がないテント上の硬膜閉鎖時に、脳脊髄液の漏出予防を目的に、クリオシールを噴霧した症例です。噴霧器はスプレータイプを使用しますが、自己クリオ・自己トロンピンを同時に使用することで、より強固な固定が短時間で得られます。

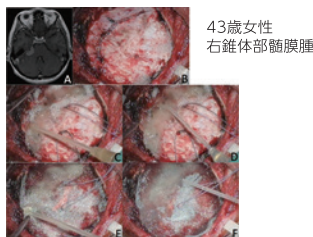
# 自己フィブリン糊(クリオシール)とPGAシート(ネオベール、デュラウェーブ)の併用

## 髄液漏予防

テント下の硬膜閉鎖(傾斜/髄液漏)

サージセルとネオベールを何層か重ね、自己フィブリン糊で固定

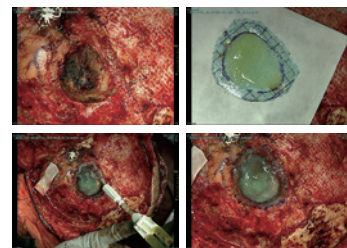
サージセル:酸化再生セルロース (oxidized regenerated cellulose)  
ネオベール:ポリグリコール酸シート (polyglycolic acid sheet)



## 硬膜補綴

56歳女性  
転移性頭蓋骨腫瘍(腎がん)

硬膜欠損部  
デュラウェーブ使用例



テント下の硬膜閉鎖時に、髄液漏予防を目的としてサージセル、ネオベール、およびクリオシールを使用しました。テント下は傾斜があり、髄液漏をおこしやすい場所です。硬膜を密に縫合した後、サージセルとネオベールを交互に、ミルフィーユのように何層にも重ね、層ごとにその都度クリオシールで固めることで、髄液漏を予防します。

デュラウェーブを用いた硬膜補綴は、まず術野外で、硬膜欠損部の大きさに合わせたデュラウェーブをクリオシールでコーティングします。その後、硬膜欠損部へ密着させ、クリオシールを噴霧し、固めます。

※クリオシールの使用方法については、最新の添付文書をご参照ください。

## 当科におけるクリオシールシステムの使用成績

### 患者背景(343症例)

男	148例(43.1%)
女	195例(56.9%)
年齢	54.5±15.5歳
体重	58.6±12.0kg
自己血貯血前Hb	13.8±1.49g/dL
予定手術までの期間	14±9.2日

### 術前自己血貯血量

200mL	48例(14%)
400mL	261例(76.1%)
600mL(200mL+400mL)	10例(2.9%)
800mL(400mL×2)	23例(6.7%)
1000mL(400mL×2+200mL)	1例(0.3%)

### 手術手技の内訳

頭蓋内腫瘍摘出術	191例(55.7%)
経蝶形骨洞手術	27例(7.9%)
クリッピング術	38例(11.1%)
神経血管減圧術	46例(13.4%)
脳動静脈奇形摘出術	4例(1.2%)
頸動脈内膜剥離術	4例(1.2%)
バイパス術	18例(5.2%)
キアリ奇形	6例(1.7%)
その他	9例(2.6%)

テント上の開頭術:	212例	髄液漏を起こしやすい
テント下の開頭術:	96例	
経蝶形骨洞手術:	27例	

当科の待機手術のうち、2014年8月から2018年12月末までに自己血貯血を行い、クリオシールシステムにより自己フィブリン糊を調製した343例の使用成績を報告します。

自己血貯血は、基本的に手術の約2週間前に行います。貯血量は、約75%が400mLです。なお、巨大な髄膜腫の症例など、出血量が多く予測される場合には貯血量を増やすなど、想定される出血量に応じて貯血量を決めています。

手術手技の内訳は、頭蓋内腫瘍摘出術が191例と半数以上を占め、次いで神経血管減圧術が46例(13.4%)、クリッピング術が38例(11.1%)でした。主にテント上の開頭術が212例と半数以上を占めましたが、髄液漏を起こしやすいテント下の開頭術は96例(28.0%)、経蝶形骨洞手術は27例(7.9%)でした。

## 結果

**自己血輸血** 自己血輸血を施行した症例:339例 (98.8%)

**止血効果** (同種血輸血なし) **96.2%** (330 of 343 patients)

**被覆効果** (髄液漏なし) **98.5%** (338 of 343 patients)

テント上の開頭術:212例 ▶ 髄液漏3例発生 (1.4%)  
テント下の開頭術: 96例 ▶ 髄液漏1例発生 (1.0%)  
経蝶形骨洞手術: 27例 ▶ 髄液漏1例発生 (3.7%)

止血効果は同種血輸血を要したか否かで評価しました。同種血輸血を要した症例は13例で、止血効果は96.2%(330/343例)でした。

被覆効果は髄液漏の有無で評価しました。髄液漏は5例(1.5%)に発生し、被覆効果は98.5%(338/343例)でした。5例の内訳は、経蝶形骨洞手術後髄液漏により再手術し同種フィブリン糊を用いた症例が1例、髄液漏により脊髄ドレナージを要した症例が4例でした。

既報との比較としては、術後髄液漏発生率は同種フィブリン糊使用例で3.1%、同種フィブリン糊非使用例で8.9%(Sawamura Y, et al. Neurosurgery 1999; 44:332-7)との報告があり、クリオシールでの髄液漏発生率(1.5%)は、同種フィブリン糊に比し遜色ない結果であったと考えます。

## 結語

当院では、同種血輸血や生物由来製剤によるリスクを低減するため、術前貯血式自己血輸血およびクリオシール調製を積極的に行い、患者満足度や術者の安心に寄与しています。クリオシールは、同種フィブリン糊に比べ低粘度であり凝固時間を要しますが、デュラウェーブなどを基材として併用することで、その弱点を補えます。クリオシールの有効性は同種フィブリン糊と比較して同等以上であり、さらに安全性が高いため、今後は全国的な導入を期待しています。

## さいごに(座長)

大山健一先生には、経鼻手術の歴史から最新の手術まで非常に分かり易く紹介いただきました。中山則之先生には、クリオシールの使用方法について、脳室形成、止血、髄液漏予防と広い範囲についてお話いただきました。クリオシールは固まる前にデュラウェーブへ浸透するため、非常になじみが良く、相性が良いという点は、お二人の先生に共通していました。クリオシールは凝固に時間を要するという欠点ですが、逆にデュラウェーブとの併用には利点となっています。今後もそのような利点、欠点を理解したうえで使用していくことが大切であると考えます。

旭化成メディカル株式会社

東京都千代田区有楽町1-1-2 日比谷三井タワー 〒100-0006  
TEL.03-6699-3771  
www.asahikasei-medical.co.jp

グンゼ株式会社

グンゼメディカル株式会社

東京都港区東新橋1-9-1 東京汐留ビルディング15階 〒105-7315  
TEL 03-4485-0023

「クリオシール」は、旭化成メディカル株式会社の登録商標です。  
「デュラウェーブ」は、グンゼ株式会社の登録商標です。

No.2022.9-F-0557