

〈脳神経外科速報 vol.32 no.3 e20223203d, 2022〉

コラーゲンマトリクス (DuraGen) による硬膜形成：臨床的、組織学的検討

小野健一郎¹⁾，田之上俊介¹⁾，美山真崇¹⁾，吉浦 徹¹⁾，大川英徳¹⁾，城谷寿樹¹⁾，猛尾弘照²⁾

1) 国家公務員共済組合連合会三宿病院脳神経外科 〒153-0051 東京都目黒区上目黒 5-33-12

2) 自衛隊中央病院病理課

Key Slide

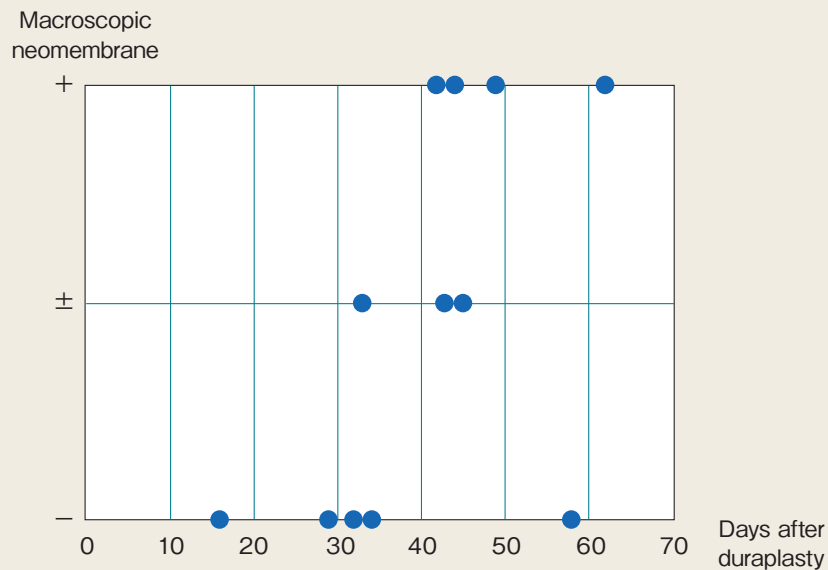


Fig. 1

Relationship between the duration after duraplasty and the macroscopic formation of the new membrane. The (−) symbol indicates that the brain surface below the autologous dura can be distinguished; thus, no new membrane was formed. The (±) symbol indicates that the brain surface can be seen below a thin membrane. The (+) symbol indicates the presence of a well-developed new membrane that covers and obscures the brain surface.

Duraplasty by collagen matrix (DuraGen): clinical and histological investigation

Kenichiro ONO ¹⁾, Shunsuke TANOUE ¹⁾, Masataka MIYAMA ¹⁾, Toru YOSHIURA ¹⁾, Hidenori OKAWA ¹⁾, Toshiki SHIROTANI ¹⁾, Hiroaki TAKEO ²⁾

1) Department of Neurosurgery, Mishuku Hospital

2) Department of Pathology, Self-Defense Forces Central Hospital

DuraGen derived from bovine tendons is safe and useful in repairing cranial and spinal dural defects. This study investigated the macro and microscopic findings of the new membrane formed by the DuraGen in 12 cranioplasty cases 1-2 months after decompressive hemicraniectomy (DHC) between September 2019 to March 2021. The patients were four males and eight females with a mean age of 71 years (46-90 years).

Dural incisions were either U-shaped or radial in seven and five cases, respectively. The distance from the stump of the dural resection was adjusted to be within 2 cm. Cranioplasty was performed 40 days (16-62 days) on average after duraplasty, and the degree of new membrane formation was assessed macroscopically.

After an average of 33 days (16-58 days) from the duraplasty, no new membrane formation was detected in 5 cases. After an average of 40 days (33-45 days), a thin dural-like tissue was formed in 3 cases. However, a well-formed new membrane was confirmed in 4 cases after an average of 49 days (42-62 days).

The median duration of the cranioplasty operation in patients with less than 40 days duraplasty period (n=5) was 91 minutes (61-96 minutes), and in patients with more than 40 days (n=7) was 150 minutes (127-157.5 minutes), significantly longer than in the former group.

The histological findings of the samples collected at the 16th and 32nd days after duraplasty showed scattered fibroblast proliferation. On the 44th day after duraplasty, fibroblast-like spindle-shaped cells were sparsely distributed, mainly thick collagen fiber bundles with microcalcification.

Duraplasty with DuraGen in decompressive hemicraniectomy is safe. A well-formed new membrane was confirmed macroscopically and histologically to develop 40 days after duraplasty.

Key Words : Duraplasty, Dural substitute, Collagen matrix, Cranioplasty

(Received October 5, 2021; Accepted November 18, 2021)

Correspondence to Kenichiro ONO, M.D.,
Department of Neurosurgery, Mishuku Hospital, 5-33-12
Kamimeguro, Meguro-ku, Tokyo, 153-0051, Japan

I. 緒 言

脳・脊髄の硬膜欠損部の修復補填材料として、ウシアキレス腱由来コラーゲン製人工硬膜（DuraGen：Integra Japan）は自家移植片，人工硬膜と比較して感染や髄液漏が同等かさらに低く，臨床的に安全，有用に使用できることが報告されており^{1~3)}，本邦においては2019年度から広く使用されつつある．DuraGen 置換後の硬膜進展に関する動物もしくは人における組織学的検討では，1カ月にかけ線維芽細胞，血管新生が見られ，3カ月にかけコラーゲン置換され，吸収していくことが示されている^{4~8)}．本邦では臨床的に減圧開頭後の頭蓋形成術は1~2カ月後の時期に施行されることが多いが，この時期におけるコラーゲンマトリクスの臨床，組織学的検討は不足している．今回我々は減圧開頭術時の硬膜形成にDuraGenを用い，頭蓋形成術時の所見を検討した．

II. 対象・方法

対象は当院で2019年9月~2021年3月の間，減圧開頭術時の硬膜形成をDuraGenで施行し，その後頭蓋形成術を行った12症例である（Table 1）．男性4名，女性8名，平均年齢は71歳（46~90歳）であった．原疾患は破裂脳動脈瘤3例，脳梗塞3例，急性硬膜下血腫2例，脳挫傷2例，脳内出血2例である．当初の硬膜形成時の減張切開は，U字状に行ったものが7例，5例は放射状に施行した．硬膜形成時，自家硬膜どうしの間隔は可能な限り2cm以内となるよう調整した．

Table 1 Patient's characteristics

Case	Age	Sex	Primary disease	Dural incision	Duraplasty-cranioplasty period (days)	Macroscopic new membrane	Additional duraplasty	Duration of cranioplasty (min)
1	49	F	Subarachnoid hemorrhage	U-shaped	62	+	DuraGen	150
2	73	F	Cerebral infarction	Radial	49	+	—	165
3	81	M	Intracerebral hematoma	U-shaped	44	+	DuraGen	75
4	52	F	Cerebral infarction	Radial	42	+	—	210
5	90	F	Subarachnoid hemorrhage	U-shaped	45	±	DuraGen	110
6	83	F	Cerebral infarction	Radial	43	±	Fascia	150
7	72	M	Brain contusion	Radial	33	±	DuraGen	68
8	83	M	Acute subdural hematoma	U-shaped	58	—	—	144
9	46	F	Subarachnoid hemorrhage	U-shaped	34	—	DuraGen	96
10	54	F	Intracerebral hematoma	U-shaped	32	—	—	139
11	86	F	Brain contusion	Radial	29	—	DuraGen	60
12	83	M	Acute subdural hematoma	U-shaped	16	—	ePTFE	91

M: Male F: Female ePTFE: expanded polytetrafluoroethylene

DuraGen シートを切除し、硬膜欠損部脳表を覆うよう自家硬膜上に被せた (on-lay)。場合によっては開頭範囲全体を覆った。硬膜形成時に硬膜外スペースに髄液漏出を認めたものはなかった。

硬膜形成から平均 40 日 (16 ~ 62 日) 後に頭蓋形成術が施行された。頭蓋形成時に新生硬膜の程度を肉眼的に観察した。そして自家硬膜間の脳表が明瞭に透過でき、自家硬膜周囲にも明らかな新生硬膜様組織を認めないものを「なし」、脳表が薄く透見できる程度の膜様組織が不連続ながら認められるものを「わずかにあり」、脳表がほぼ透過できない比較的しっかりとした硬膜様組織が自家硬膜間に認められたものを「あり」と分類した。頭蓋形成術時に硬膜欠損残存があり、硬膜形成の追加を DuraGen で 6 例、expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) で 1 例、1 例は筋膜を用い実施した。そして以下の項目を検討した。① DuraGen 使用からの時期における硬膜形成の肉眼的進展度、② DuraGen 使用からの日数経過による頭蓋形成手術時間への影響である。また頭蓋形成時、硬膜トリミングの際に摘出された DuraGen を組織学的に 3 例で検討した (Case 3, 10, 12)。これらは当初の硬膜形成からそれぞれ 16, 32, 44 日目の所見である。統計解析はフリーソフトウェア EZR (Easy R) を使用した⁹⁾。なお本研究は、当院倫理委員会の承認 (承認番号 2020-9, 承認日令和 3 年 1 月 29 日) を得て行った。

III. 結 果

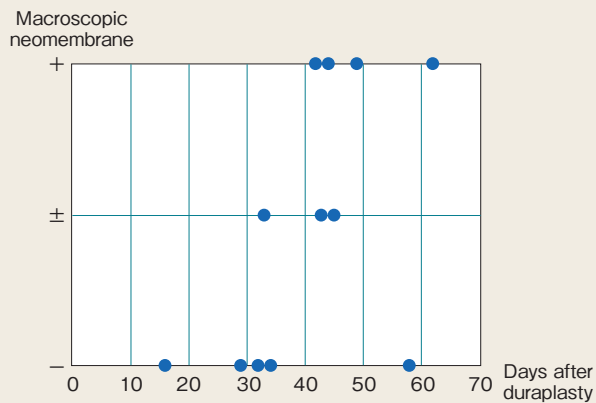


Fig. 1

Relationship between the duration after duraplasty and the macroscopic formation of the new membrane. The (-) symbol indicates that the brain surface below the autologous dura can be distinguished; thus, no new membrane was formed. The (±) symbol indicates that the brain surface can be seen below a thin membrane. The (+) symbol indicates the presence of a well-developed new membrane that covers and obscures the brain surface.

肉眼的に硬膜様組織が認められなかったものは 5 例であり、硬膜形成から平均 33 日 (16 ~ 58 日) 後における所見であった。硬膜様組織がわずかに認められたものは 3 例で、平均 40 日 (33 ~ 45 日) 後の頭蓋形成時に観察された。明らかに硬膜様組織に置換されていたものが 4 例あり、DuraGen 使用から平均 49 日 (42 ~ 62 日) 後の所見であった。硬膜様組織の新生は、初回の硬膜形成から 40 日を超えたあたりから頻度が増加した (Fig. 1)。58 日目の症例 (Case 8) は、初回の硬膜形成時の自家硬膜欠損部が最大 5cm と大きかった。

頭蓋形成術の手術時間は中央値 124.5 分 (87 ~ 150) であり、硬膜形成術後 40 日未満に実施した群 (n = 5) の手術時間中央値は 91 分 (61 ~ 96)

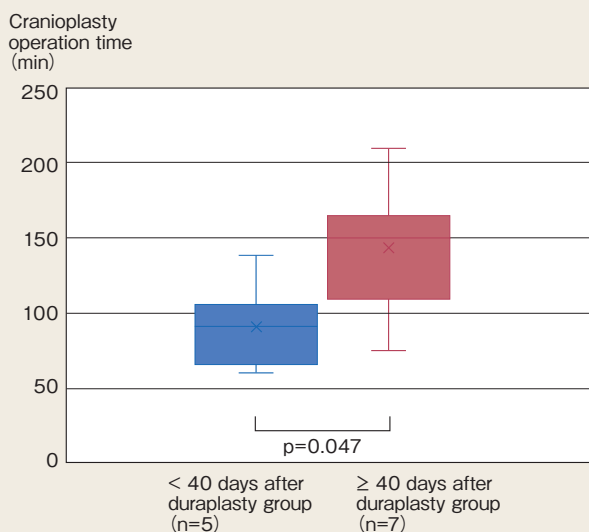


Fig. 2

A box plot graph shows the difference in cranioplasty operation time between the < 40 days after duraplasty and the < 40 days groups. The median operation time in the latter group was significantly longer ($p = 0.047$, Mann-Whitney U test).

であり、40日以上経過した時点で施行した群 ($n = 7$) の手術時間中央値は150分 (127 ~ 157.5) と有意に延長した ($p = 0.047$, Mann-Whitney U 検定) (Fig. 2). 日数が経過するに伴い2回目の手術時に、硬膜形成面での癒着剥離がやや困難となる傾向があった。全例 DuraGen 使用による術後髄液漏、皮下水腫、後出血や感染を認めたものはなかった。

16日目 (Case 12), 32日目 (Case 10) の組織所見は、コラーゲンマトリクス由来と思われる好酸性網目構造物周囲および内部にリンパ球、好中球、赤血球とともに線維芽細胞増生が散在性に見られた (Fig. 3A, B). 44日目 (Case 3) では、組織学的に厚い膠原線維束が見られ、一部に微細石灰化、淡明異物の沈着、浮腫や出血を伴っていた (Fig. 3C, D).

1) 代表例 1 : Case 11

86歳女性。階段からの転落による外傷で来院し、2日後にかけ意識レベルの低下と右側頭葉脳挫傷の拡大および正中偏位を認めたため、開頭血腫除去および減圧開頭術を実施した。13 × 9cm 大に右前頭側頭開頭し、硬膜を放射状に切開、血腫を可及的に吸引除去した。硬膜欠損部に DuraGen を覆い皮下を縫合した。29日後に頭蓋形成術を施行した。再開創し、硬膜面と皮下組織を剥離した。明らかな新生硬膜は形成されておらず一部髄液漏出を認めた (Fig. 4)。再度 DuraGen にて硬膜形成を行い、人工骨を固定し閉創した。頭蓋形成術時間は60分であった。

2) 代表例 2 : Case 3

81歳男性。右片麻痺と失語を来し来院した。CTで5cm大の左皮質下出血を認め、12時間後に意識レベル低下と瞳孔不同が出現、脳出血の拡大と脳ヘルニアを呈し、開頭血腫除去および減圧開頭術を施行した。14 × 9cm 大に左前頭側頭開頭を行い、脳内血腫を除去した。硬膜はU字状に切開し、一部縫合後欠損部に DuraGen を覆った。44日後の頭蓋形成術時の所見では、新生硬膜様組織が認められた (Fig. 5)。頭蓋形成術時間は75分であった。

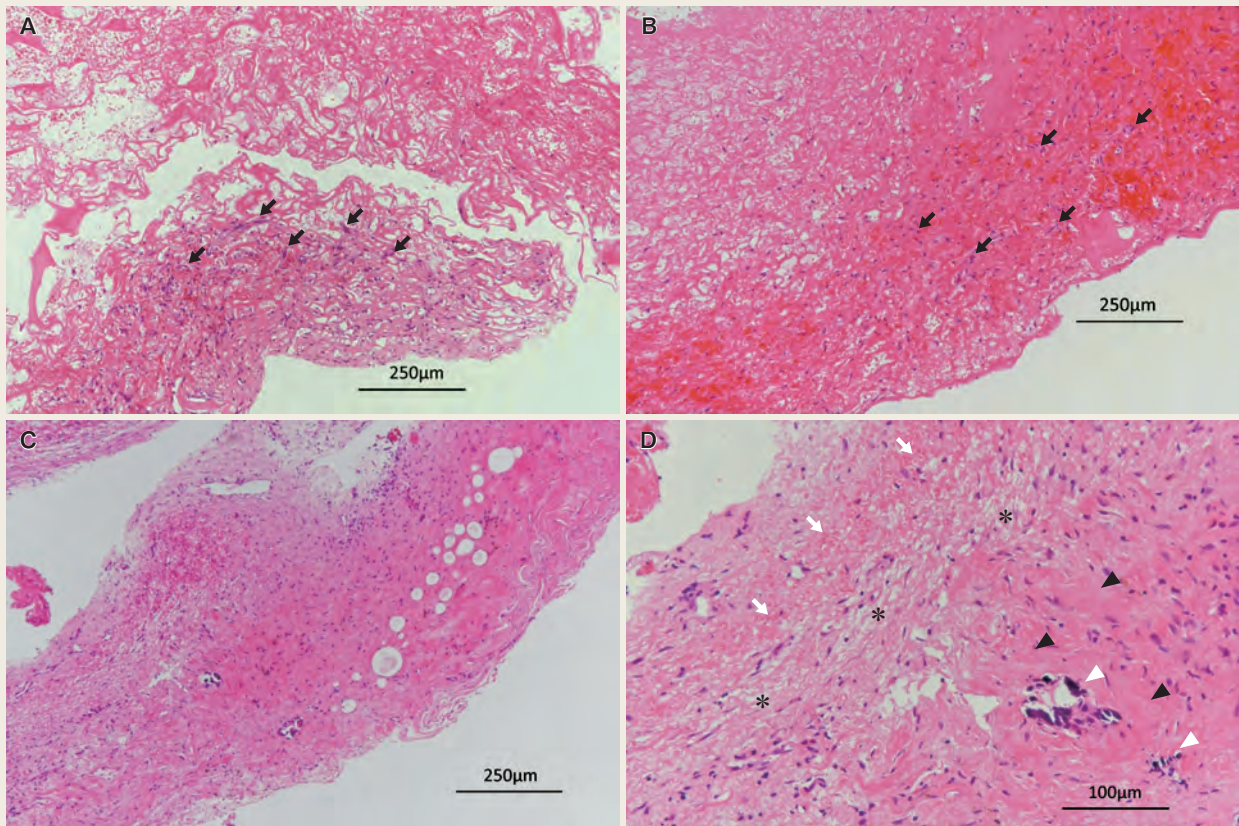


Fig. 3

Histological findings on the 16th day in case 12 (A) and 32nd day in case 10 (B) show scattered fibroblast proliferation (arrows) around the acidophilic structure. H & E staining, original magnification $\times 100$.

Histological image of a tissue specimen from the new membrane in Case 3. The specimen was obtained 44 days after the duraplasty, showing collagen fiber bundles (black arrowheads) with microcalcification (white arrowheads), deposition of circular clear foreign body, edema (asterisks), and hemorrhage (white arrows). H & E staining, original magnification $\times 80$ (C), $\times 200$ (D).

IV. 考 察

DuraGenが新生硬膜に置換される経過は、動物において1カ月目には線維芽細胞が浸潤^{4, 6)}、3カ月目に硬膜進展形成し⁴⁾、コラーゲンマトリクスは吸収⁶⁾、6カ月では完全に置換された⁵⁾。人における検討でも15～30日目まで線維芽細胞増生と血管新生があり、1～3カ月でコラーゲンマトリクスが吸収、4～6カ月でコラーゲン置換される⁷⁾。今回、頭蓋形成術を行う1～2カ月間でより細かく検討した結果、過去の検討と同様に2週間～1カ月にかけ線維芽細胞が増生していくものの肉眼的新生膜は認められず、新生膜の進展は40日以降にかけ肉眼的、組織学的に認められるというものであった。

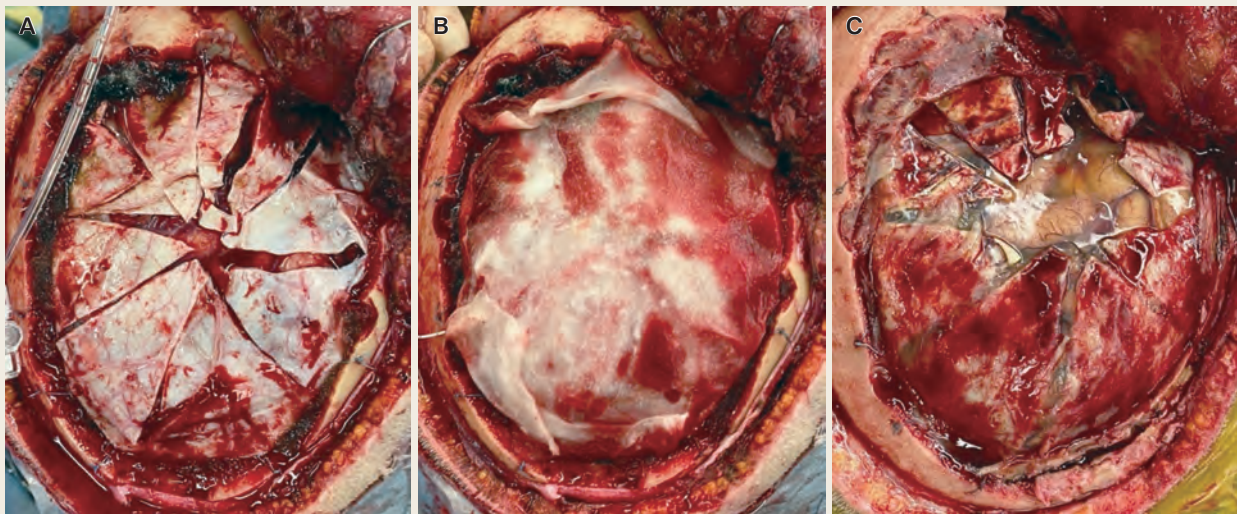


Fig. 4

A : A dural incision in a radial pattern with the decompressive hemicraniectomy.
 B : DuraGen covers the dural defect.
 C : No macroscopic new membrane was formed 29 days after duraplasty.

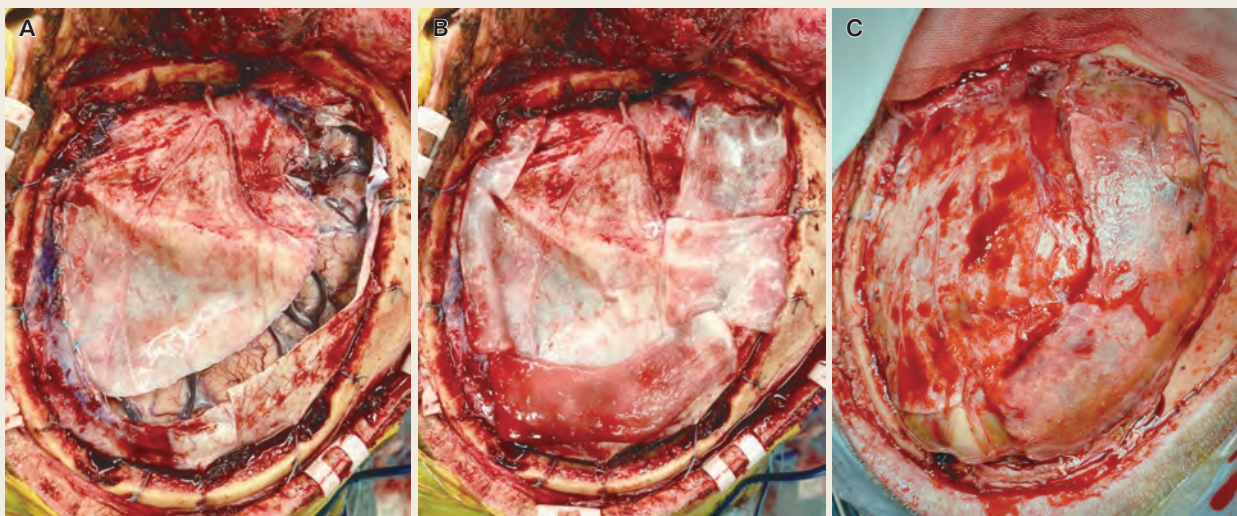


Fig. 5

A : The dura was incised in a U-shape with the decompressive hemicraniectomy.
 B : The dural stump was covered with DuraGen.
 C : A well-developed new membrane was seen after 44th days from the duraplasty.

DuraGen を硬膜欠損部に覆う硬膜形成法は、硬膜断端を筋膜に縫い付けるなどの硬膜形成よりも 20 分程度短時間で実施でき、頭蓋形成術時の硬膜剥離時間も 37 分短縮したとする報告がある¹⁰⁾。この報告中の頭蓋形成術は硬膜形成から平均 100 日以上と新生硬膜に置換されている時期における検討で、かつ硬膜を筋膜に縫合する形成法と DuraGen 使用との比較である。我々の検討では、DuraGen を使用した

うち2度目の手術は、新生硬膜形成時期では、新生硬膜が見られない時期の手術より時間がかかるという結果であった。コラーゲンマトリクスは脳表との癒着はないものの⁴⁾、硬膜新生の過程においては筋肉その他の皮下組織と癒着が見られることが剥離時間の延長に影響しているものと考えられた。当初の硬膜形成をDuraGenを使用した場合と、ePTFEなど他の人工硬膜を用いた場合とで、2回目の剥離にどの程度影響するかの比較検討は今後必要かもしれない。また今回の症例中、頭蓋形成術時に明らかな新生膜が見られなかったが髄液漏出がないものは、追加の硬膜形成をしなかった例もある。一方新生膜がわずかに認められたり、新生膜の形成があっても部分的に欠損しており硬膜形成を要した例もあり、結果として多くの症例で追加の硬膜形成を必要とした。この点は今後検討の余地がある。

本研究の限界としては、肉眼的な観察と同時に組織を確認した例は1例にすぎず、視認された多くの硬膜様組織が、真に新生硬膜かどうかは不明である点である。また硬膜新生に影響すると考えられる栄養状態や、感染などの全身状態は考慮されていない。さらに硬膜断端は2 cm程度以下となるよう調整したもののやや大きかった例も含まれており、欠損範囲の大きさが新生硬膜の進展に影響する可能性がある。上述の問題はあるものの、新生硬膜が40日以降を目安に形成される点は今後DuraGenを使用した後の手術を行う上で、一助になり得るものと考えられた。

V. 結 語

減圧開頭術におけるDuraGenを用いた硬膜形成は安全に実施可能であり、硬膜形成後40日以降に肉眼的および組織学的に硬膜新生が確認された。

著者らは本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

文献

- 1) Narotam PK, et al: Collagen matrix duraplasty for cranial and spinal surgery: a clinical and imaging study. J Neurosurg 106: 45-51, 2007
- 2) Stendel R, et al: Efficacy and safety of a collagen matrix for cranial and spinal dural reconstruction using different fixation techniques. J Neurosurg 109: 215-21, 2008
- 3) Sade B, et al: Non-watertight dural reconstruction in meningioma surgery: results in 439 consecutive patients and a review of the literature. Clinical article. J Neurosurg 114: 714-8, 2011
- 4) Narotam PK, et al: Experimental evaluation of collagen sponge as a dural graft. Br J Neurosurg 7: 635-41, 1993
- 5) Neulen A, et al: Evaluation of efficacy and biocompatibility of a novel semisynthetic collagen matrix as a dural onlay graft in a large animal model. Acta Neurochir (Wien) 153: 2241-50, 2011
- 6) Calikoglu C, et al: Histopathological Investigation of the Effectiveness of Collagen Matrix in the Repair of Experimental Spinal Dura Mater Defects. Eurasian J Med 51: 133-8, 2019
- 7) Narotam PK, et al: A clinicopathological study of collagen sponge as a dural graft in neurosurgery. J Neurosurg 82: 406-12, 1995
- 8) Khorasani L, et al: Histological analysis of DuraGen in a human subject: case report. Clin Neuropathol 27: 361-4, 2008
- 9) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 48: 452-8, 2013
- 10) Horaczek JA, et al: Collagen matrix in decompressive hemicraniectomy. Neurosurgery 63: ONS176-81, 2008