

放射線治療を必要とした脳腫瘍手術におけるコラーゲン使用吸収性人工硬膜の安全性に関する検討

鈴木まりお¹⁾, 近藤聡英¹⁾, 都築俊介²⁾, 末永潤³⁾, 森迫拓貴⁴⁾, 藤尾信吾⁵⁾, 遠藤俊毅⁶⁾, 渡邊督⁷⁾, 川俣貴一²⁾, 山本哲哉³⁾, 後藤剛夫⁴⁾, 吉本幸司⁵⁾, 金森政之⁶⁾, 岩味健一郎⁷⁾, 園田順彦⁸⁾

1) 順天堂大学医学部脳神経外科 〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

2) 東京女子医科大学脳神経外科

3) 横浜市立大学医学部脳神経外科

4) 大阪公立大学大学院医学研究科脳神経外科

5) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科

6) 東北大学脳神経外科

7) 愛知医科大学脳神経外科

8) 山形大学医学部脳神経外科

Key Slide

Table 2 List of cases with po-stoperative cerebrospinal fluid leakage

Case	Age	Gender	Location	Histology	Situation	Period to RT (month)	Period from RT (month)	Treatment for CSF leak	Infection
1	43	F	ST	Glioblastoma	a	1		Surgery	+
2	90	F	ST	Anaplastic meningioma	a	1		Lumbar drainage	
3	68	F	ST	Atypical meningioma	a	1		Observation	
4	42	F	ST	Chondrosarcoma	a, b	4	84	Surgery	+
5	48	M	ST	Craniopharyngioma	b		2	Observation	

a : Radiation therapy was performed after surgical intervention.

b : Surgical intervention was performed after radiation therapy. ST : Supra tentorial lesion.

The safeties of collagen matrix duraplasty for brain tumor surgery with pre and/ or post radiotherapies

Mario SUZUKI ¹⁾, Akihide KONDO ¹⁾, Shunsuke TSUZUKI ²⁾, Jun SUENAGA ³⁾, Hiroki MORISAKO ⁴⁾, Shingo FUJIO ⁵⁾, Toshiki ENDO ⁶⁾, Tadashi WATANABE ⁷⁾, Takakazu KAWAMATA ²⁾, Tetsuya YAMAMOTO ³⁾, Takeo GOTO ⁴⁾, Koji YOSHIMOTO ⁵⁾, Masayuki KANAMORI ⁶⁾, Kenichiro IWAMI ⁷⁾, Yukihiko SONODA ⁸⁾

1) Department of Neurosurgery, Juntendo University, Faculty of Medicine

2) Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

3) Department of Neurosurgery, Yokohama City University

4) Department of Neurosurgery, Osaka Metropolitan University, Graduate School of Medicine

5) Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University

6) Department of Neurosurgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine

7) Department of Neurosurgery, Aichi Medical University

8) Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Yamagata University

Many materials have been used in practice for dural repair. Among them, an absorbable collagen matrix (DuraGen) became available in Japan for duraplasty about 20 years after Europe and the United States.

DuraGen, itself non water-resistant, repairs the dura matter by a mechanism different from that of Expanded polytetrafluoroethylene, which has been widely used. Surgeons do not need to suture this material to the autologous dura mater, since it becomes water-resistant by forming a membrane-like tissue with a fibrin net of fibroblasts and platelets that migrate into the collagen matrix.

However, it is not approved for use in surgeries that require radiation therapy, as is the case with other materials for duraplasty in Japan. This is due to its unique repair mechanism which depends on biological self-healing. While there are no studies that support this restriction, the capacity of dural repair of this product is not adequate when patients need radiotherapy before and/ or after surgeries.

Therefore, we investigated the safety of this product when used in brain tumor surgery that

required radiotherapy before and/ or after the duraplasty.

We examined the occurrence of postoperative cerebrospinal fluid (CSF) leakage in patients who required radiotherapy before and/ or after surgery among those who underwent dural closure using DuraGen at eight centers in Japan.

A total of 114 patients were included in the study, and CSF leakage was observed in 5 patients (4.4%).

Our results showed no significant increase in CSF leakage in surgeries using the product, even if radiotherapy was performed before and/ or after surgery. This study suggested that DuraGen can be used safely in these types of brain tumor surgeries.

Key Words : collagen matrix dural material, brain tumor surgery, radiation therapy, cerebrospinal fluid leakage, duraplasty

(Received August 9, 2021; Accepted December 7, 2021)

Correspondence to Akihide KONDO, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Juntendo University, Faculty of Medicine, 2-1-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8421, Japan

E-mail: knd-aki [at] Juntendo.ac.jp

I. 緒 言

硬膜内操作を伴う脳神経外科手術術後の合併症の1つとして髄液漏がある。髄液漏は、入院期間を延長させるだけでなく、鼻漏、耳漏や時に偽性髄膜瘤をきたし、結果的に創離開や頭蓋内感染症を誘発する回避すべき合併症である¹⁾。

髄液漏は様々な要因で生じるが、主たる要因は硬膜開窓部が十分に閉鎖されないことにある。したがって、術後の髄液漏を予防するためには硬膜の一次閉鎖が肝要とされ、自家硬膜を可能な限り密に縫い合わせる water tight suture が推奨されてきた。自家硬膜に欠損があり、閉鎖が困難な場合には、なんらかの膜様組織を用いた補填を行い、一次閉鎖につなげる努力が行われてきた²⁾。

補填材は有茎弁を用いた再建が最も望ましいが、実際には手術部位の解剖学的特徴から制限されることが多く、筋膜や骨膜、大腿筋膜などの自家遊離組織もしくは人工硬膜が用いられてきた²⁾。自家組織は異物反応が少なく使用が推奨されるものの、硬膜欠損部の大きさによっては手術創の範囲内では十分な面積の採取が難しいことがあり、手術創以外に新たな侵襲を加える患者不利益が生じる²⁾。このため、腫瘍浸潤などで硬膜に一定程度の大きさ以上の欠損が生じる場合には、Expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) sheet (Gore-Tex[®] dural substitute：日本ゴア合同会社)を代表とする人工硬膜が用いられてきた。しかし、この補填材は自家硬膜との縫合を必要とするため、縫合部において、針穴や膜折れ返り部において十分な耐水性を確保できないこともある上、異物反応および感染を生じる得ることも指摘されている²⁾。

DuraGen (Integra Japan) は1999年に米国の Food and Drug Administration (FDA) に承認された吸収性人工硬膜であり、すでに欧米では20年以上の臨床現場での使用実績がある。本邦においては2019年3月に製造販売承認を取得後、同年7月より販売開始となった。既存の硬膜補填材料との大きな違いは、製品そのものに耐水性はないものの、局所で線維芽細胞の遊走を促進し、新たな膜様組織形成の足場を提供することである。つまり生体反応に依存した膜形成を期する資材であり、その修復機構は、製品に生理食塩水を加えると水分がコラーゲンマトリックスへ浸潤し密着度が増強、線維芽細胞の遊走を導きやすくすることにある。さらに漏出血液中に含まれる血小板をベースにフィブリン塊が形成されるため耐水性が付加される。最終的にこのコラーゲンマトリックスは酵素反応によって分解され、術後約2週間で硬膜様組織が形成され、これが硬膜欠損部を補填することとなる³⁾。最大の特徴が、上記機序による欠損部補填であるため、自家硬膜との縫合が不要であ

ることである。そしてこの特徴から縫合が困難な頭蓋底手術や脊髄手術などにおける有用性が指摘されている³⁾。また、拡大硬膜形成を要する Chiari 奇形に対する大孔減圧手術や、発生母地の切除を要する髄膜腫手術のような、硬膜欠損に対する補填材としても有用とされる^{4, 5)}。

一方で、膠芽腫や転移性脳腫瘍など、術前後に放射線治療を要する脳腫瘍手術に対する DuraGen の使用は、本邦で使用可能な他の人工硬膜（硬膜補填物質）同様に認められていない。これは硬膜欠損部の修復機構が自己治癒力に依存するため、放射線治療により血管内皮の新生および線維芽細胞の遊走が阻害された場合、十分な耐水性を有する膜様組織再建がなされない危惧があるからである。

しかしながら、欧米諸国ではこのような制限はなく、実際に制限を裏付けるだけの「術前後の放射線治療に着目し、DuraGen を使用した場合の髄液漏発生頻度」を示した報告はなかった。

そこで、本研究では DuraGen を用いて硬膜閉鎖をした症例のうち、意図せず術後放射線治療を必要とした例、また放射線治療後の症例で予想外に硬膜欠損部が大きく、自家組織での補填が行えないため、やむを得ず DuraGen を使用せざるを得なかった例を集積した。これらの症例群をもとに術前後放射線治療を必要とした脳腫瘍手術における本製品の安全性を、髄液漏発生頻度を指標として検討した。

II. 方 法

対 象

2019 年 7 月から 2020 年 8 月までの間に、本邦の 8 施設において施行された脳腫瘍手術のうち、DuraGen を用いて硬膜閉鎖したものの、その後の経過において放射線治療を追加せざるを得なかった症例および、放射線治療後の手術において DuraGen を使用せざるを得なかった症例を対象とした。対象は開頭手術および経鼻手術のみとし、脊椎・脊髄手術は含まれていない。全例で推奨使用法に従い、水を含ませた状態で硬膜欠損部に接着させた。硬膜閉鎖手技およびフィブリン糊製剤の使用については、施設間格差（部分的に縫合するや硬膜外に脂肪充填する等）があるため、本研究ではその手技は問わず、硬膜欠損に対して DuraGen を使用している症例全てを対象としている。

本研究は参加施設内倫理委員会の許可を得た研究計画に基づいて集計しているが、オプトアウトによる同意取得とした施設もあった（代表：順天堂大学医学部倫理委員会 19-139）。また、放射線治療後にやむを得ず DuraGen を使用した場合は、各施設内の適応外使用申請手続きおよび患者同意を取得していることを確認している。

背景因子

症例毎の背景因子は、年齢、性別、腫瘍局在、病理組織学的診断、放射線治療歴、放射線照射から手術までおよび術後から放射線照射までの期間とし、これらは診療録を用いて収集した。

III. 結 果

研究対象は114例であった。性差はなく男女とも57例ずつ、年齢幅は3～84歳で年齢中央値は51歳であった。テント上手術は98例(86.0%)で、後頭蓋窩手術が12例(10.5%)、経鼻手術は4例(35.1%)に施行された。腫瘍組織型は神経膠腫が55例と最も多く、次いで髄膜腫および孤立性線維性腫瘍を含む間葉系腫瘍が24例であった。手術後の放射線治療追加症例および放射線治療後の手術症例はそれぞれ72例と49例であり、7例で手術前後ともに放射線治療が施行されていた(Table 1)。手術から放射線治療までの期間の中央値は1カ月(1～6カ月)、放射線治療後から手術までの期間の中央値は31カ月(1～456カ月)であった。

Table 1 Summary of cases

Numbers	114
Male : Female	57:57:00
Median age (years old)	51
(range)	(3 - 84)
Tumor location	
Supratentorial	98
Infratentorial	16
Histopathological diagnosis	
Glioma	55
Mesenchymal tumor	24
Metastatic brain tumor	13
Craniopharyngioma	8
Germ cell tumor	4
Embryonal tumor	3
Malignant lymphoma	2
Others	5
Situation	
Additional irradiation (a)	72
Pre-irradiation (b)	49

a : Radiation therapy was performed after surgical intervention.
b : Surgical intervention was performed after radiation therapy.

脳脊髄液漏は5例(4.4%)に認められた。年齢は42～90歳で、男性1名と女性4名であった。原疾患はそれぞれ膠芽腫、退形成性髄膜腫、異型性髄膜腫、軟骨肉腫、頭蓋咽頭腫で、いずれもテント上硬膜の閉鎖にDuraGenが用いられていた。放射線治療時期は術後が3例、術前が1例で1例は術前後ともに施行されていた。

髄液漏を認めた5例のうち2例は感染の関与が示唆されたため、外科的にDuraGen除去および硬膜再建術が施行された。また1例は腰椎ドレナージで、2例は保存的加療で改善を認めた(Table 2)。

IV. 考 察

本邦8施設におけるDuraGenを用いて硬膜閉鎖を行った手術症例で、術前後に放射線治療を受けた症例における、髄液漏発生頻度を検討した。

脳神経外科手術において、人工硬膜を用いた硬膜再建の場合、髄液漏の発生頻度は2～26%と

Table 2 List of cases with postoperative cerebrospinal fluid leakage

Case	Age	Gender	Location	Histology	Situation	Period to RT (month)	Period from RT (month)	Treatment for CSF leak	Infection
1	43	F	ST	Glioblastoma	a	1		Surgery	+
2	90	F	ST	Anaplastic meningioma	a	1		Lumbar drainage	
3	68	F	ST	Atypical meningioma	a	1		Observation	
4	42	F	ST	Chondrosarcoma	a, b	4	84	Surgery	+
5	48	M	ST	Craniopharyngioma	b		2	Observation	

a : Radiation therapy was performed after surgical intervention.

b : Surgical intervention was performed after radiation therapy. ST : Supra tentorial lesion.

される⁵⁾。また、DuraGenを用いて硬膜閉鎖を行ったとする8本の報告での髄液漏の発生頻度は、3.8～14.3% (中央値9.3%)であった⁶⁻¹³⁾。本研究での髄液漏発生頻度は4.39%であり、本研究対象群はこれらの文献上の放射線治療を伴わない治療群と比較して、特段に多いとは言えない。したがって、放射線治療を必要とする手術でDuraGenを用いても髄液漏は増加しないことが示唆された。

一般的に、手術前後の放射線治療は、創傷治癒遅延や感染症発生率が高いことが報告されている¹⁴⁾。本研究対象群の髄液漏症例5例について検討すると、高悪性度腫瘍であること、術後放射線治療症例であること、放射線治療から手術までが1カ月程度であること、感染を伴う場合には再手術が必要になることが示唆された。今回の研究対象では創傷治癒遅延はなく、感染症を有害事象としたのは2例のみであった。

一方で髄液漏発生頻度についての研究は、脊髄手術や経鼻手術の安全性の指標として用いられている報告が中心で、本研究のように術前後の放射線治療とDuraGenなどの硬膜補填材料の使用を明示した報告はなかった。したがって、脳腫瘍特有の多彩な背景因子を含めて、統計学的に比較検討を行うことは困難であった。しかし、硬膜補填材料の安全性評価としては、本研究は臨床的に極めて重要なデータと考え、ここに報告した。

ひとたび髄液漏を合併すると、入院期間の延長、治療の遅延および予後増悪、患者の生活の質の低下を引き起こし、高悪性度腫瘍の場合には残された有意義な時間を奪うことにつながる¹⁾。不適切な硬膜充填材の選択を回避し、髄液漏合併を最小化する取り組みは今後も必要となると考えられる。硬膜補填目的の自家組織採取のためだけに手術創以外の手術侵襲を加えることも、安易に許容されるものではなく、本研究はこうした侵襲の追加を回避できる可能性も示したと言える。

DuraGenは、資材そのものに耐水性のある膜機能はないものの、自家細胞によ

る硬膜様組織再建を助ける従来の人工硬膜とは大きく異なる硬膜補填材である。その機序を十分に理解して使用すれば、DuraGen を用いて硬膜閉鎖を行っても、放射線治療により追加手技を要するような髄液漏発生リスクは増加しないと考えられた。

文献

- 1) Grotenhuis JA: Costs of postoperative cerebrospinal fluid leakage: 1-year, retrospective analysis of 412 consecutive nontrauma cases. *Surg Neurol* 64: 490-3, 2005
- 2) Boudreaux B, Zins JE: Treatment of cerebrospinal fluid leaks in high-risk patients. *J Craniofac Surg* 20: 743-7, 2009
- 3) Narotam PK, et al: Collagen matrix (DuraGen) in dural repair: analysis of a new modified technique. *Spine (Phila Pa 1976)* 29: 2861-7, 2004
- 4) Attenello FJ, et al: Suboccipital decompression for Chiari I malformation: outcome comparison of duraplasty with expanded polytetrafluoroethylene dural substitute versus pericranial autograft. *Childs Nerv Syst* 25: 183-90, 2009
- 5) 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
- 6) Narotam PK, et al: Collagen matrix duraplasty for cranial and spinal surgery: a clinical and imaging study. *J Neurosurg* 106: 45-51, 2007
- 7) Danish SF, et al: Experience with acellular human dura and bovine collagen matrix for duraplasty after posterior fossa decompression for Chiari malformations. *J Neurosurg* 104: 16-20, 2006
- 8) Narotam PK, et al: Collagen matrix duraplasty for posterior fossa surgery: evaluation of surgical technique in 52 adult patients. *Clinical article. J Neurosurg* 111: 380-6, 2009
- 9) Moskowitz SI, et al: Postoperative complications associated with dural substitutes in suboccipital craniotomies. *Neurosurgery* 64: 28-33, 2009
- 10) Litvack ZN, et al: Dural augmentation: part I-evaluation of collagen matrix allografts for dural defect after craniotomy. *Neurosurgery* 65: 890-7, 2009
- 11) Williams LE, et al: The need in dural graft suturing in Chiari I malformation decompression: A prospective, single-blind, randomized trial comparing sutured and sutureless duraplasty materials. *Surg Neurol Int* 4: 26, 2013
- 12) Kshetry VR, et al: Evaluation of Non-Watertight Dural Reconstruction with Collagen Matrix Onlay Graft in Posterior Fossa Surgery. *J Korean Neurosurg Soc* 59: 52-7, 2016
- 13) Pierson M, et al: Analysis of Decompressive Craniectomies with Subsequent Cranioplasties in the Presence of Collagen Matrix Dural Substitute and Polytetrafluoroethylene as an Adhesion Preventative Material. *World Neurosurg* 86: 153-60, 2016
- 14) Alves MV, et al: Impact of Chemoradiotherapy on CSF Leak Repair after Skull Base Surgery. *J Neurol Surg B Skull Base* 75: 354-7, 2014