

# Clinical & Device Links

June 2021



りんくう総合医療センター  
脳神経外科主任部長 救急診療部長 脳神経診療部長  
高度脳損傷・脳卒中センター長  
萩原 靖 先生

## 重症頭部外傷治療における 多孔質コラーゲンマトリックス (DuraGen®) の可能性

### 【INTRODUCTION】

ウシアキレス腱由来のコラーゲン使用吸収性人工硬膜であるDuraGen® (図1) は、欧米を中心に発売後20年程度が経過し、種々の開頭手術および経鼻内視鏡手術において硬膜補綴材料として使用され、その安全性および有効性が報告されている。わが国では、2019年に医療機器として初めて認可され、今後国内でも広く普及していくことが予想される。今回は、「重症頭部外傷治療における多孔質コラーゲンマトリックス (DuraGen®) の可能性」と題して、代用硬膜の変遷および当科でDuraGen®を使用した症例の写真やビデオをお示しし、実際の使用感を捉えていただきたい。

1980年代に、アメリカ食品医薬品局 (FDA) やカナダ保健省から高リスクであるヒト乾燥硬膜の廃棄や使用中止等の勧告を受けたが、日本ではその後使用が継続された。1997年3月末に、世界保健機関 (WHO) が人工硬膜で代替できることから、高リスクであるヒト乾燥硬膜の使用を加盟国に向けて停止するよう勧告し、同時期に厚生省(当時)が使用停止の緊急安全性情報を発信した。

わが国において、硬膜移植を原因とするCJD患者は1975～2008年には132例で、これは全世界の同CJD患者の60%以上を占めており、その後、2008～2017年に日本のCJD患者は154例に増えた<sup>1)</sup>。

### ■代用硬膜の変遷

#### ■ ヒト乾燥硬膜による被害

わが国では1970年代に、死体から採取した硬膜をフリーズドライにして製品化したヒト乾燥硬膜が医療機器として利用可能となった。ヒト乾燥硬膜は、質感も伸びも実際の硬膜そのもので、人工硬膜としては非常に優れたものであったが、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) を引き起こす結果をもたらした。

#### ■人工硬膜

ヒト乾燥硬膜の使用が停止された後、フッ素系伸縮素材を中間層に挟み込んで成形された延伸ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 製のシートが人工硬膜として使用されていく。ヒト乾燥硬膜のような伸びや組織反応性はないが、PTFE 製人工硬膜はマイクロコアを有するため、水滴は通さないが水蒸気は外に逃がす防水透湿の性質を有する。また、擦れに対して強く、人工硬膜として十分な強度が担保されている。



図1 多孔質コラーゲンマトリックス (DuraGen®)

Codman®  
SPECIALTY SURGICAL

編集・発行  
Integra Japan株式会社  
コッドマン スペシャルティ サージカル  
〒107-0052 東京都港区赤坂 1-7-1 赤坂樓坂ビル9F

INTEGRA®

## ■ 代用硬膜としての自家筋膜

患者の筋膜を代用硬膜として使用する方法もある。筋膜は伸びが非常に良く、生体との馴染みも良いので、代用硬膜としては非常に優秀な素材である。しかし、筋膜を大量に採取することは困難で、 TENT上の大きな欠損には使いづらいという問題がある。また、頭皮が薄い高齢の患者では、筋膜を採ると皮膚が薄くなり縫合不全の原因にもなる。従って、筋膜を代用硬膜として使える症例はかなり限定される。

## ■ 代用硬膜を用いない閉鎖

私が若い頃は、硬膜形成をしなないと皮膚から髄液が漏れる、あるいは代用硬膜を置かないと皮膚と脳表が癒着し、頭蓋形成のために剥離する際に脳表を傷つけたり、脳表に炎症が起こるので、代用硬膜は絶対に必要であるとされていた。しかし、多くの経験を重ねていくうちに、実は代用硬膜は必要ではなく、何も置かなくてもよいのではないかと

という考えに達した。ほとんどの症例で、代用硬膜を使わなくても経時的に線維性の膜が張ることが確認できた。問題は多くなかったが、髄液吸収障害による水頭症や硬膜下水腫が起こる事も経験した。報告により幅があるが、減圧開頭に関係した水頭症の発生率は1割弱~3割弱、硬膜下水腫の発症率は1割~6割前後と報告されており、凡そ3割程度の症例に髄液吸収障害が起こっていると考えられる。

## ■ 理想の代用硬膜とは？

理想の代用硬膜の条件を考える場合、①縫わなくていい ②脳実質に癒着しない ③組織反応性が良い（代用硬膜の上に結合組織が張らないと感染に弱い） ④髄液が漏れない ⑤頭蓋形成の際に剥離が比較的容易といった点を挙げることができる（表1）。

### 代用硬膜を用いない症例：70代の男性、転落外傷

- ・ 来院時：CTで両側の前頭葉に脳挫傷あり、GCSで346、不穏状態
- ・ 12時間後：脳挫傷が腫れ、脳圧が40mmHg超（図2上）代用硬膜なしで減圧開頭後、脳圧8mmHg（図2下）
- ・ 3ヵ月後：くも膜上に、耐水で硬膜に非常に近い質感の線維性の膜が張り、髄液を防いでいた（動画1を参照）

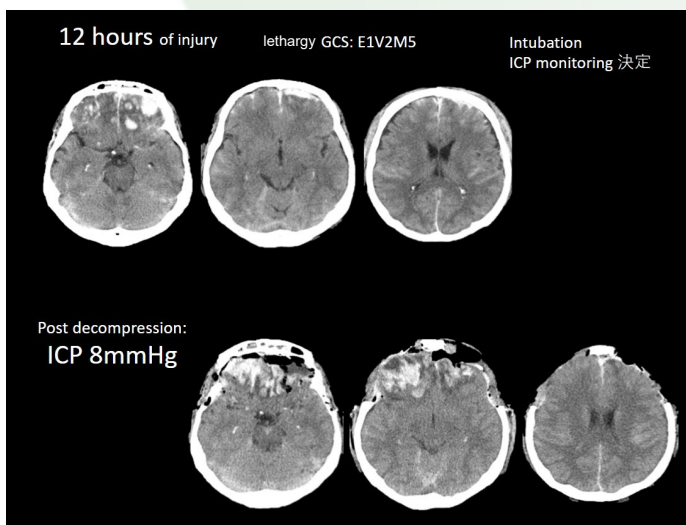


図2 代用硬膜を使用しない症例  
来院12時間後（上）および減圧開頭後（下）の状態

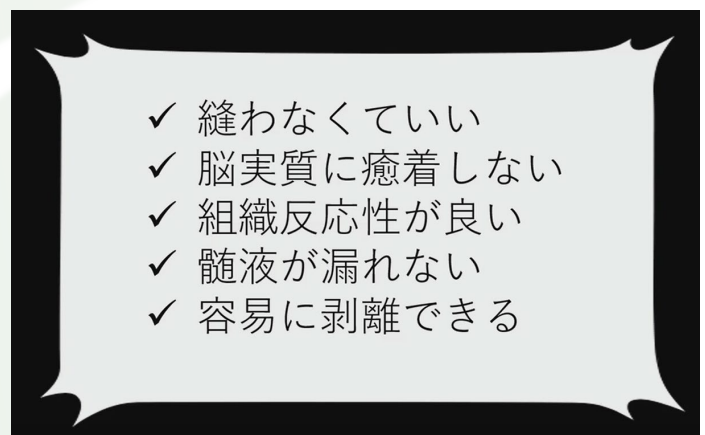


表1 理想の代用硬膜の条件



### 動画1



#### 動画の閲覧方法

- ・ スマホの場合は二次元バーコードをスキャン
- ・ PCの場合は緑の動作ボタンをクリック

## テント上頭部病変、後頭蓋窩、 血管障害に対するDuraGen®の使用経験

DuraGen®は、ウシアキレス腱由来の純粋なコラーゲンから成る多孔質のスポンジ状のシートで、非常に軽くて柔らかく、水で濡らすと柔軟に創部に密着する。縫合する必要はなく、留置するだけで硬膜様組織を再生する優れた素材として、アメリカでは既に20数年以上の使用実績があり、安全性に関しては担保されている代用硬膜である。以下に、当科でDuraGen®を使用した症例を供覧する。

### ■後頭蓋窩、血管障害に対するDuraGen®の応用

後頭蓋窩の減圧開頭を行うと、皮下に滲出液が貯留しやすくなる。これは、後頭蓋窩のCisterna magnaで髄液の

流れが非常に多いことと、ベッドで臥位になると重力によって液が下部に移動してくるためである。したがって、減圧して硬膜を切除したままにしておくと、後頭部や頸部に大きな髄液貯留が発生する可能性がある（図9）。

このような出血性梗塞の治療の減圧開頭においても、DuraGen®を使うと皮下の髄液貯留を抑えることを経験した。ネクロシスに陥った小脳半球に対してネクロトミーを行い、減圧開頭を行って手術を終わる際に、硬膜は縫わずにDuraGen®を上から置いて皮膚を閉じた。3週間目のCTでは、減圧部、皮下には全く水が漏れず、傷は非常にうまく治癒していた（図10）。DuraGen®は、テント上の病変だけでなく後頭蓋窩や血管障害にも使えることを示した症例である。

#### DuraGen®を使用した症例1：30代男性、地車からの墜落外傷

- ・来院時：頭部単独外傷、両側の前頭葉の脳挫傷、不穏状態（図3）直ちに減圧処置。DuraGen®で被覆（動画2を参照）
- ・1週間後：DuraGen®層の下に髄液がトラップされ、皮下への水漏れはみられなかった（図4）
- ・3ヵ月後：脳表に代用硬膜を用いない場合より分厚い線維性の膜が形成されていた（動画3を参照）



図3 来院時の状態

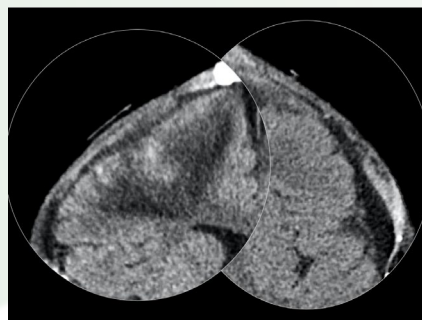


図4 術後1週間の状態



動画2



動画3



動画4



動画5



#### DuraGen®を使用した症例2：70代男性、交通外傷

- ・来院時：開頭し血腫を除去。（図5）今後脳の腫脹が予想されるため減圧処置。DuraGen®で被覆（動画4を参照）
- ・減圧開頭後：減圧した左前頭葉前方の血腫が大きくなった（図6）
- ・7日目：血腫除去直前の7日目には、DuraGen®層の下に髄液がトラップされ、皮下への水漏れはみられなかった（図7）
- ・血腫除去：最初に使用したDuraGen®は透明の膜状組織になり癒着せず、線維性の膜はまだ形成されていないが、髄液はトラップされていた（動画5を参照）
- ・2週間目：線維性の膜が形成されていた（図8）

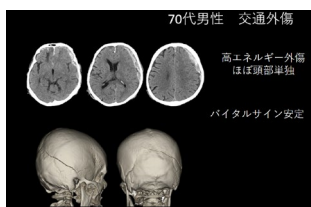


図5 来院時の状態

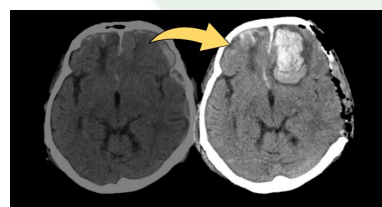


図6 術後にできた大きな血腫

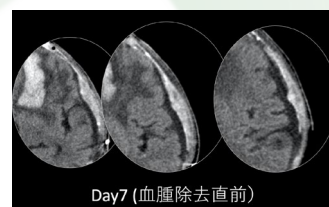


図7 血腫除去直前の7日目

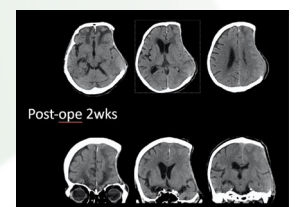


図8 2週間目

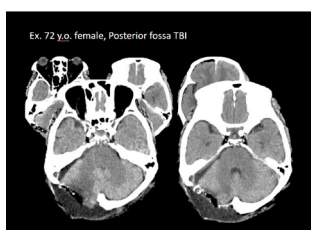


図9 既存治療時後頭蓋窩の減圧開頭後の髄液貯留

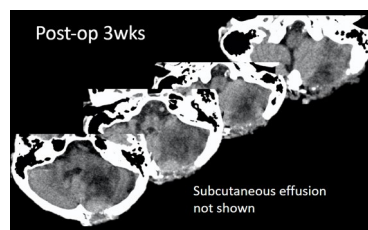


図10 DuraGen®を用いた出血性梗塞治療後3週間目

## DuraGen®により線維性の膜が形成されるメカニズム

DuraGen®による線維性の膜形成には、DuraGen®に付着する血小板が重要な役割を果たしていると考えられる。血小板の役割は単なる止血ではなく、活性化血小板から放出されたサイトカイン、PDGF、TGF- $\beta$ といった因子により線維芽細胞が刺激され創部へ遊走し、細胞外マトリックスのリモデリングが起こることが知られている。DuraGen®自体はコラーゲンなので、そのままでは貪食作用と酵素分解により恒常的に吸収される可能性も考えられるが、血液が付着して形成されるフィブリン塊ができたマトリックスの方に線維性の膜を形成するというメカニズムが考えられる（図11）。

## DuraGen®を使用する際の注意点

### ■異所性の髄液貯留

交通傷害で脳内に複数の出血が見られた症例において、左の減圧開頭を行い脳圧コントロール後約40日目に、減圧側の反対側に硬膜下水腫ができ、異所性の髄液貯留を経験した（図12）。DuraGen®の高い防水性が奏功した可能性により、減圧部直下の皮下に水は漏れずに、反対側に水がたまった異所性の症例である。

この場合、頭蓋形成の方法としてスパイナルドレーン（腰椎穿刺）で水を引く方法と、脳表から髄液を抜く方法が考えられる。本症例では、術中に側頭葉の底部の脳挫傷にある大きな腔から髄液を抜くこととした（動画6を参照）。

DuraGen®は皮下に水を漏らしにくい素材であるが、髄液の吸収障害が起きた時には異所性の髄液貯留に注意が必要である。このような場合においては、経過観察で髄液が消失しない場合、髄液をドレナージする事で対応が可能である。

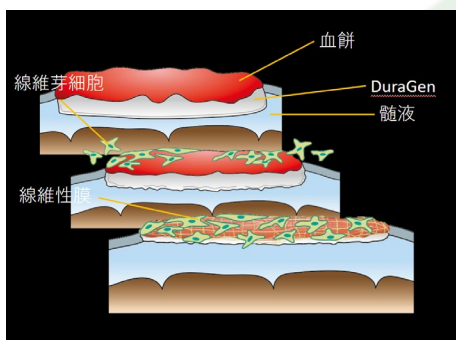


図11 DuraGen®貼付後、時系列に起こる髄液漏防止と線維性の膜形成



図12 減圧開頭後（上）および40日目の異所性の髄液貯留（下）

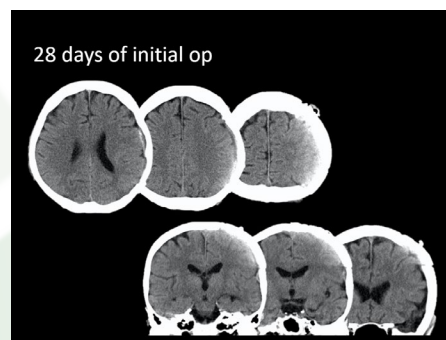


図13 DuraGen®を用いた手術後28日目の線維性膜形成

### ■出血性合併症

当科では、2019～2020年にDuraGen®を使った手術を21例行い、そのうち2例（計3件）に出血性の合併症を認めた。原因は明らかではないが、DuraGen®を使うと、血管が豊富な分厚い線維性の膜が形成されるため、剥離の際の止血は慎重に行う必要があると考える。

### ■頭蓋形成の時期について

当科でDuraGen®を使用した手術では、術後約3ヵ月目に頭蓋形成を行っている。これは、医学的な理由でなく、一旦減圧をした患者はリハビリ施設で加療し、3ヵ月後に当院で再度手術を行うという流れによるものである。当院では、頭頂部の急性硬膜外血腫の症例において、DuraGen®を用いた手術後28日目の頭蓋形成が最短であったが、術後3ヵ月目とほぼ同様の線維性の膜が形成されていた（図13）。DuraGen®を使用することで、1ヵ月目でもしっかりした結合組織膜ができることを経験した症例である。

## まとめ

DuraGen®が代用硬膜として優れた素材であることが分かってきたが、髄液の吸収障害時の不具合や合併症を経験することもある。わが国では、DuraGen®を使用した症例数は多くはなく、我々の経験数もまだ十分とは言えない。今後我々が経験を重ねていくことで、より洗練された使用法や特徴、注意点、まだ分かっていない問題点とその対応が明らかになっていく。これから更に症例を重ね、議論を深めながら安全で効果的な治療を確立したいと考えている。

### 参考文献

1) Ae R et al. MMWR 2018; 67: 274-278.

※ 本資料は教育目的の使用のみとします。  
製品をご使用いただく際は添付文書に記載されている使用方法を遵守してください。  
この資料では、医師ご自身の裁量を元に製品を使用した経験を紹介しています。



動画6



# DuraGen®

Dural Regeneration with Ultra Pure Collagen

©Integra Japan K.K. 2021` 2003021-1

製造販売元：Integra Japan株式会社  
販売名：DuraGen 人工硬膜  
承認番号：23100BZX00057000  
クラス分類：クラスIV（高度管理医療機器）

## Clinical & Device Links

CODMAN SPECIALTY SURGICAL