脊椎全摘術における硬膜外静脈叢からの出血に対するフィブリン糊の止血効果に関する実験的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 水野, 勝則 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4574

金沢大学十全医学会雑誌　第110巻　第2号　171－179（2001）

脊椎全摘術における硬膜外静脈叢からの出血に対するフィブリン糊の止血効果に関する実験的研究

金沢大学医学部医学科整形外科学講座（主任：富田勝郎教授）
水　野　勝　則

脊椎手術の際，硬膜外静脈叢からの出血は手術の進行を著しく妨げる．特に，脊椎悪性腫瘍に対する脊椎全摘術の際には，硬膜外静脈叢を完全に切断するため，しばしば止血困難な出血をきたす．本研究では，ウサギ25羽を用いて，硬膜外静脈叢からの出血に対するフィブリン糊硬膜外腔注入法の止血効果および脊髄に与える影響を実験的に観察した．フィブリン糊A，B両液（A液；フィブリノーゲン＋第XIII因子＋アプロチニン，B液；トロンビン＋塩化カルシウム）を，第3/4腰椎椎弓間から頭側および尾側の硬膜外腔に向けて，それぞれ1.0ml（A液0.5ml＋B液0.5ml）注入した（フィブリン糊注入群）．第3/4腰椎高位において，硬膜管の腹側に存在する前椎骨内静脈を人為的に全て横切することにより，硬膜外静脈叢からの出血を発生させた．フィブリン糊非注入群をコントロールとして，出血量を比較した．フィブリン糊注入群では0.22±0.20g（n＝5），非注入群で2.54±1.88g（n＝5）となり，フィブリン糊の注入により出血量の有意な減少を認めた（$p<0.05$）．組織学的には，フィブリン糊は硬膜外腔全体に均等に充満しており，ある一部分で凝塊を形成していることはなかった．さらに，6羽のウサギを用いて大腿静脈から造影剤を注入して硬膜外静脈造影を施行した．フィブリン糊を注入しない3例では硬膜外静脈叢が明瞭に造影されたが，フィブリン糊を注入した3例で注入高位より頭側における硬膜外静脈の造影欠損を認めた．次に，脊髄に対する安全性を検討した．まず，フィブリン糊の脊髄に対する圧迫力の指標として，硬膜外腔の内圧を測定した．硬膜外腔内圧は，フィブリン糊注入時に33.9±15.2mmHgまで上昇したが，その後は速やかに注入前の値に復した．次に，硬膜外腔へのフィブリン糊注入前後において脊髄誘発電位を測定したところ，波形および潜時は変化を認めなかった．また，注入後に下肢麻痺を生じた例はなく，脊髄の組織学的変化も認めなかった．フィブリン糊は，注入後2および4週までは硬膜外腔に残存していたが，8週では消失していた．本研究の結果，ウサギ硬膜外腔への1.0mlのフィブリン糊混合液の注入は，脊髄を障害することなく硬膜外静脈叢を圧迫しタンポナーデ止血効果を発揮することがわかった．

Key words　fibrin glue, epidural venous plexus, hemostatic effect, total en bloc spondylectomy, tamponade

脊椎の硬膜外静脈叢は，脊柱管内を頭尾方向に走行する椎骨内静脈および各椎骨内静脈間の吻合静脈によって形成され，弁がないという解剖学的特徴を有している[1]．脊椎手術を施行する際において，この静脈叢からの出血は，神経近傍の繊細な処置を不可能にし手術の進行を著しく妨げる．その結果，手術時間は延長し，総出血量も増大する．また，これらの静脈叢は主に硬膜管の腹側に位置しているため，圧迫止血，結紮，電気凝固といった通常の止血操作がきわめて行いにくい．特に，当科で開発・施行してきた脊椎悪性腫瘍に対する脊椎全摘術の際には，椎体の摘出操作に伴い硬膜外静脈叢を完全に切断する必要があるため，しばしば止血困難な出血を経験した．この静脈叢からの出血をコントロールすることが，術中出血量の増大およびこれに伴う合併症を防ぐために必要不可欠と考えた．

そこで我々は，生理的組織接着剤であるフィブリン糊が使用時は液体であるが，その後瞬時にゾルに変化するという特殊な性質に着目した．つまり，腫瘍椎体切離操作に伴い硬膜外静脈叢が切断される前に，あらかじめその頭尾側の硬膜外腔へフィブリン糊を注入しておけば，硬膜外静脈叢に対してタンポナーデ止血が得られ，椎体を切除する際の出血を減少させることができるのではないかと考えた．本研究の目的は，フィブリン糊の止血効果および脊髄に与える影響をウサギを用いて実験的に観察することである．

平成13年1月4日受付，平成13年3月5日受理

対象および方法

体重3.1～3.9kg（平均3.4kg）の日本白色家兎25羽を用いて実験を行った．

Ⅰ．麻酔および手術方法

麻酔は，実験動物の耳静脈にペントバルビタール（大日本製薬，大阪）20mg/kgを静注することにより導入を行い，ペントバルビタール10mg/kgを適宜追加することにより維持した．次いで，動物を仰臥位として右鼠径部を切開し，右大腿動脈を露出した．動脈内に20Gサーフロー針Rを挿入し，これを血圧測定器MIC6600（フクダ電子，金沢）に接続して連続的に血圧測定を行い，収縮期血圧を100～120mmHgに保つようにした．以上の処置を終えた後，動物を腹臥位として手術台に固定した．背部正中切開を加え，傍脊柱筋を左右に分けて椎弓後面を露出

した後，第3/4腰椎椎弓間の黄色靭帯を切除して硬膜を露出した．

Ⅱ．使用したフィブリン糊およびその注入方法

フィブリン糊は，ベリプラスト^{R}P (日本ヘキスト・マリオン・ルセル，東京) を使用した．この製品は，1.0ml中にヒトフィブリノーゲン80mg，ヒト血液第XIII因子60単位，ウシアプロチニン1000KIEを含むA液と，ヒトトロンビン300単位，塩化カルシウム5.9mgを含むB液からなっている．A，B両液を等量づつ混合すると，瞬時にフィブリン糊が形成される．同製品添付の注入器 (図1) は，使用時は両液が1動作で等量づつ注入でき，しかも注入直前まで混合することのないように設計されている．

本実験では，注入器の先端に24Gサーフロー針^{R}の外筒を装着して，この外筒を第3/4腰椎椎弓間から頭側および尾側の硬膜外腔に向けて挿入し，第2/3腰椎椎弓間および第4/5腰椎椎弓間高位の硬膜外腔にベリプラスト^{R}PのA，B両液を注入した (図2)．注入量はそれぞれ1.0ml (A液0.5ml＋B液0.5ml) とした．以後，これらの手技をフィブリン糊の注入と略記する．

Ⅲ．フィブリン糊硬膜外腔注入法の止血効果に関する実験 (n＝16)

1．硬膜外腔からの出血量の測定 (n＝10)

Ⅰに準じて動物に麻酔および手術を施し，硬膜外腔にフィブリン糊を注入した．その後，第3/4腰椎間高位において，硬膜の外側縁より腹側に向けてメスを差し込み，硬膜管の腹側に存在する前椎骨内静脈を人為的に全て横切することにより，硬膜外静脈叢からの出血を発生させた．3分間の間，同部からの出血を全てガーゼに吸着させて重量を測定し，これをフィブリン糊注入群 (n＝5) の出血量とした．また，フィブリン糊を注入せずに，同様な方法で硬膜外静脈叢から出血を発生させ，3分間の間，同部からの出血を全てガーゼに吸着させて重量を測定し，これを非注入群 (n＝5) の出血量とした．得られた数値はそれぞれ平均値±標準偏差で示した．実験結果の統計学的処理はt検定を用いて，$p<0.05$を有意とした．

2．硬膜外静脈叢および脊髄の組織学的検討

1が終了した後，硬膜外静脈の確認を容易にするため，鳥畠[2]の血管造影法を一部改変し，下記のごとく血管内に血管注入用シリコンゴム化合物 (silicone rubber injection compound) (商品名Microfil^{R}，応研商事，東京) を注入した．静脈麻酔下に18Gのサーフロー針^{R}を大腿動脈に挿入し，約38℃に加温したヘパリン加生理食塩水 (生理食塩水500mlに対してヘパリン5,000単位) を注入した．次に，左開胸を行い下大静脈より瀉血して，約1,000mlの生理食塩水で肉眼的に血液成分がなくなるまで十分灌流した．さらに，10％ホルマリンで灌流固定を行った後，適度の粘稠度になるように硬化剤を加えたMicrofil^{R}を注入した．注入圧は血圧測定器 (MIC 6600，フクダ電子社製) を用いてモニターし，100～110mmHgの間に維持した．下大静脈よりMicrofil^{R}が流出した時点で注入操作を終了し，約10時間常温で放置した後，全腰椎を摘出した．摘出した腰椎を10％ホルマリンに浸漬して固定した後，Cutting grinding system (Exakt，Hamburg，Germany) を用いて各椎体および椎間板レベルで切断し，大切片の切断面を実体顕微鏡にて観察した．さらに，全ての大切片をエチレンジアミンテトラ酢酸で脱灰し，エタノールおよびキシレンで脱水した後，パラフィン包埋処理を行った．最後にミクロトームを用いて厚さ3μmの横断切片を作製し，HE染色の後，光学顕微鏡で観察した．

3．硬膜外静脈造影の検討 (n＝6)

Ⅰに準じて動物に麻酔および手術を施し，硬膜外腔にフィブリン糊を注入した．その後，以下のごとく硬膜外静脈造影を行った．動物を仰臥位として開腹し，下大静脈を外腸骨静脈分岐部の近位で結紮した．その後，右大腿静脈よりアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン (日本シェーリング，大阪) 10mlを1ml/秒の速度で注入し，X線撮影を行った (n＝3)．またフィブリン糊を注入せずに，同様の方法で硬膜外静脈造影を施行した (n＝3)．

Ⅳ．フィブリン糊硬膜外腔注入法の脊髄に対する安全性に関する実験 (n＝9)

1．フィブリン糊注入時の硬膜外腔内圧の測定 (n＝4)

Takahashiら[3]の方法に準じて，先端に圧センサーを内蔵するトランスデューサー (変換器) (SPC-330A，Millar，Houston，USA) を用いて硬膜外腔内圧の測定を行った．測定に先立ち，トランスデューサーの先端を生理食塩水の中に30分間浸しておいた．Ⅰ-1に準じて動物に麻酔および手術を施した後，圧センサーの位置が第4/5腰椎椎弓間高位となるように，第3/4腰椎椎弓間から尾側に向けてトランスデューサーを挿入した．その後，Ⅰ-2に準じてフィブリン糊を圧センサー近傍へ注入し，注入前後の硬膜外腔内圧を血圧アンプ (AP-641，日本光電，東京) を用いて測定した．次に，圧センサーの位置が第2/3腰椎椎弓間高位となるように，頭側に向けてトランスデューサーを挿入し直し，同様にフィブリン糊注入前後の硬膜外腔内圧を測定した (計4羽8ヶ所)．

2．脊髄誘発電位の測定 (n＝5)

Ⅰ-1に準じて動物に麻酔および手術を施した後，さらに第12胸椎/第1腰椎椎弓間および第5/6腰椎椎弓間の黄色靭帯を一部切除し，それぞれの椎弓間から頭側に向けて5極硬膜外カテー

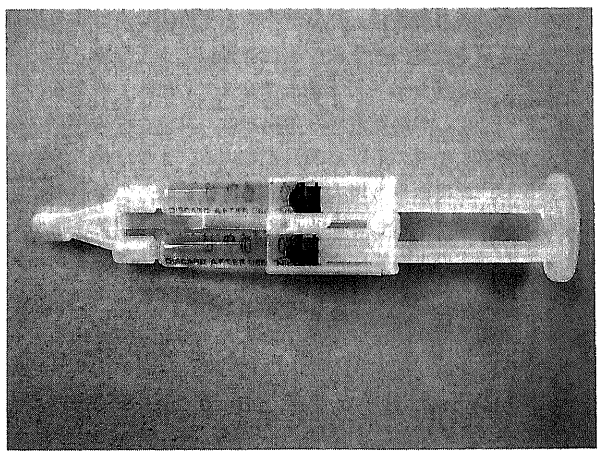

Fig. 1. The injector of fibrin glue.
This injector consists of two syringes and a mixer unit. One syringe contains fibrinogen, the XIII coagulation factor and aprotinin, the other contains thrombin and calcium chroride. Both syringes are attached to a mixer unit. The mixer unit allows separate injection of fibrinogen and thrombin so that both components are mixed just prior to traveling through the end of the mixer unit.

テル電極 UPG-100-5P (各電極間距離10mm，ユニークメディカル社，東京) を挿入した．基準電極は，傍脊柱筋内に設置し，不関電極は背部皮下に設置した．次に，Ⅰ-2に準じてフィブリン糊を注入し，注入前後の脊髄誘発電位を誘発電位検査装置 (ニューロパックΣ MEB-5504，日本光電，東京) を用いて測定した．第5胸椎高位での硬膜外刺激とし，第4/5腰椎椎弓間高位での硬膜外導出とした．刺激は，持続時間0.2ミリ秒の矩形波で，強度は閾値の約3倍，頻度は10Hz，加算回数は50回とした．

3．麻酔覚醒後の下肢運動の観察

1および2を終了後，動物を覚醒させ1週間毎に下肢運動の観察を行った．運動麻痺の評価はmodified Tarlov[4,5]の運動機能の評価法を用いた．グレード1は下肢が全く動かない完全麻痺，グレード2は下肢がわずかに動くもの，グレード3は立ち上がることができるもの，グレード4は歩くことができるもの，グレード5は20°の坂を登ることができるものとした．

4．硬膜外腔注入後のフィブリン糊の経時的変化に関する実験

3で下肢機能の観察をおこなった9羽の動物を2，4および8週後に屠殺した (それぞれn＝3)．脊椎および脊髄を摘出して10％ホルマリンで固定した後，Ⅰ-2に準じて，大切片の実体顕微鏡による観察を行った．また横断切片を作製し，HE染色およびPTAH染色の後，光学顕微鏡による観察を行った．

成　　績

Ⅰ．フィブリン糊硬膜外腔注入法の止血効果に関する実験

1．硬膜外腔からの出血量の測定

10羽全例で3分以内に止血した．3分間の出血量は，フィブリン糊非注入群5羽で2.54±1.88g，注入群5羽では0.22±0.20gとなり，フィブリン糊の注入により出血量の有意な ($p<0.05$) 減少が認められた (図3)．

2．硬膜外静脈叢および脊髄の組織学的検討

1）実体顕微鏡による観察

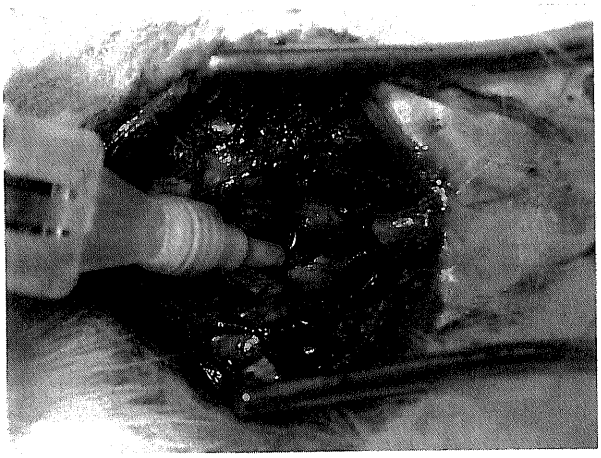

Fig. 2.　The method of epidural injection of fibrin glue.
Flavectomy was performed at the level between the third and forth lumbar vertebrae. A 24-gauge blunt catheter was attached to the end of the injector, and the catheter was inserted into the epidural space. The fibrin glue made up by mixing fibrinogen and thrombin was injected through the catheter.

フィブリン糊非注入群の切断面においては，5羽全例で硬膜外腔に脂肪組織および凝血塊が充満しているのが観察された．また硬膜の腹側には，硬膜外静脈の断面が左右1本ずつ認められた (図4A)．一方，フィブリン糊注入群の切断面では，5羽全例でフィブリン糊は注入部を中心として硬膜外腔にほぼ均等に充満しており，ある一部分で凝塊を形成していることはなかった．また硬膜外静脈の断面は扁平化しており，静脈内にフィブリン糊の塞栓を認めなかった (図4B)．

2）光学顕微鏡による観察

フィブリン糊注入群におけるHE染色横断切片では，5羽全例で脊髄内の出血や虚血性壊死などの脊髄の損傷を示唆する変化を認めなかった (図5)．

3．硬膜外静脈造影の検討

フィブリン糊を注入しなかった3羽では硬膜外静脈叢がきれいに造影されていた (図6A)．一方，フィブリン糊を硬膜外腔に注入した3羽では注入高位より頭側において硬膜外静脈の造影欠損を認めた (図6B)．

Ⅱ．フィブリン糊硬膜外腔注入法の脊髄に対する安全性に関する実験

1．フィブリン糊注入時の硬膜外腔内圧の測定

フィブリン糊注入前の4羽の硬膜外腔内圧は1.2±1.3mmHgであったが，注入時は最高33.9±15.2mmHgに上昇した．しかし，注入後は速やかに注入前の値に復した (図7)．

2．脊髄誘発電位の測定

脊髄誘発電位の波形，振幅および潜時は，5羽全例においてフィブリン糊注入前後で変化を認めなかった (図8)．

3．麻酔覚醒後の下肢運動の観察

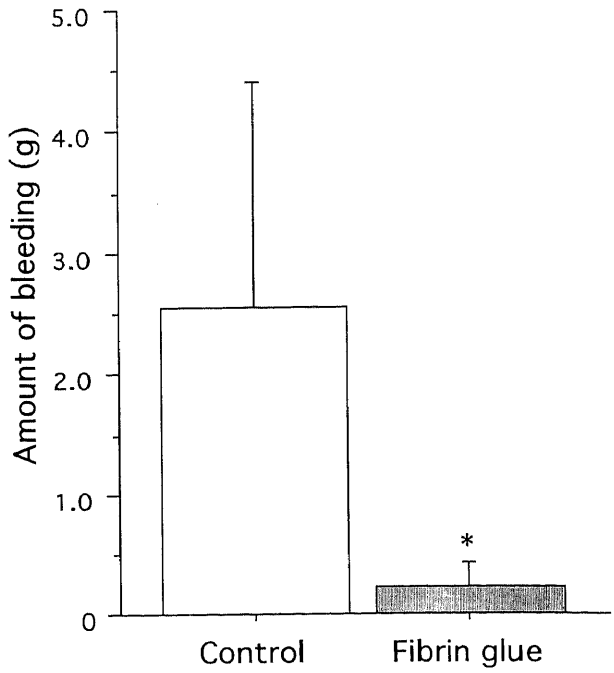

Fig. 3.　Comparison of the amount of bleeding.
Each data is shown as the $\bar{x} \pm SD$ (n＝5). White column, control group; Shaded column, fibrin glue group. ＊$p<0.05$ versus control group by t-test.

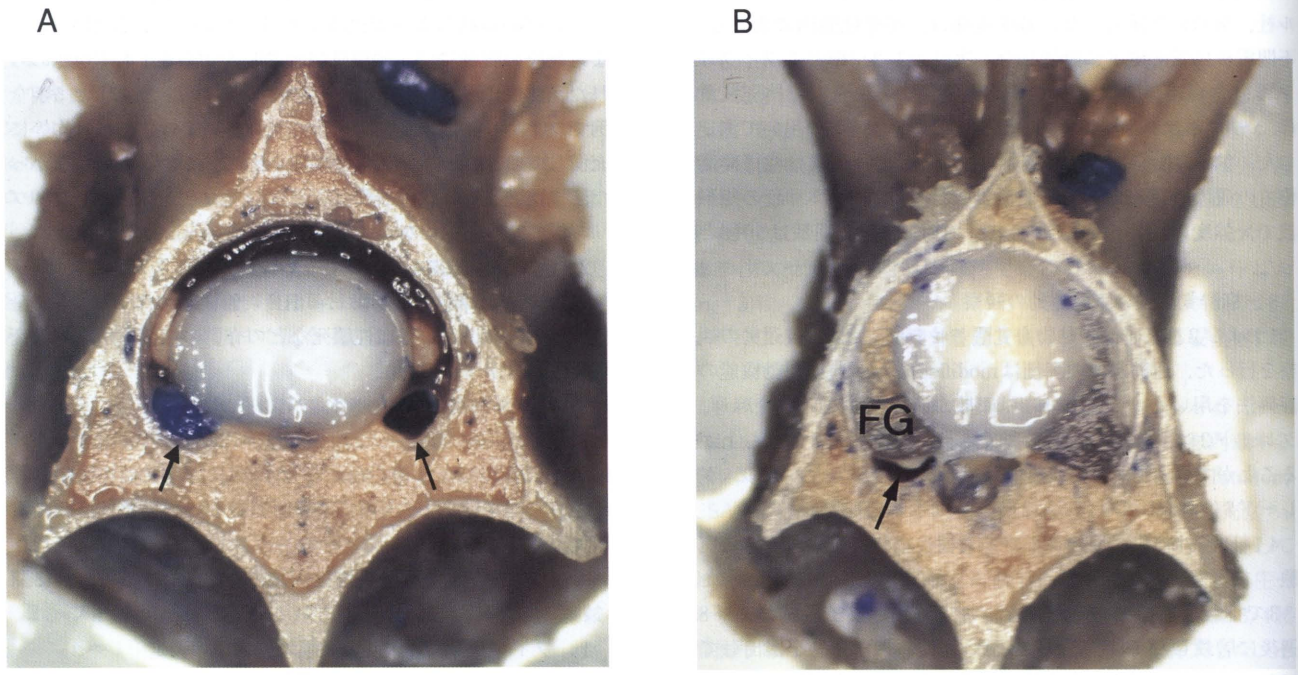

Fig. 4. Photographs of the axial view of the forth lumbar vertebra of rabbits. (A) Control group. Arrows indicate epidural veins. (B) Fibrin glue injection group. FG, fibrin glue. An arrow indicates the collapsed epidural vein.

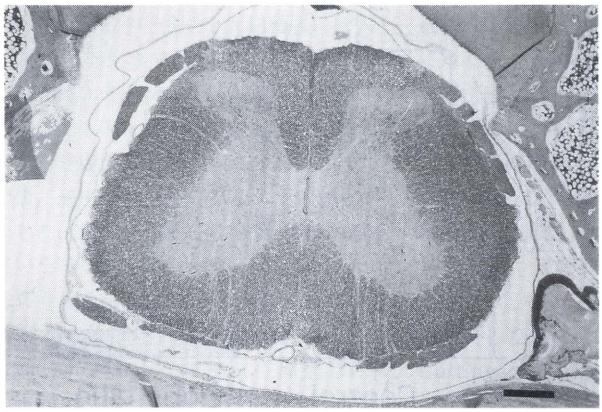

Fig. 5. Light photomicrograph of the axial view of the forth lumbar vertebra of the rabbits injected with 1.0 ml fibrin glue into the epidural space (fibrin glue injection group).
No obvious histological change is seen in the spinal cord. HE stain, × 10. Scale bar indicates 500 μm.

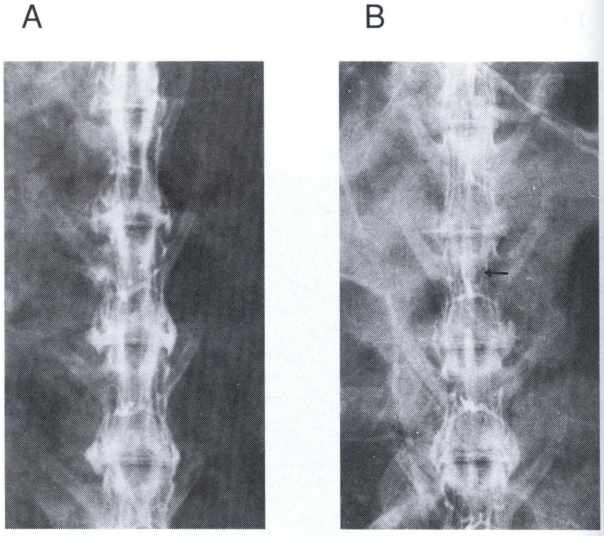

Fig. 6. Phlebogram of the epidural venous plexus in the rabbit spine after injection of the contrast medium into femoral vein. (A) Control group. Epidural venous plexus is filled with the contrast medium without any obstruction. (B) Fibrin glue injection group. Blockade of the contrast medium in the epidural venous plexus is observed at the site of injection of fibrin glue. An arrow indicates the site of injection of fibrin glue.

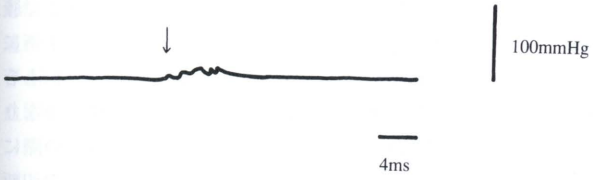

Fig. 7. The epidural pressure in the course of the epidural injection of fibrin glue. A representative result is shown. The epidural pressure was recorded in the epidural space at the intervertebral level between the forth and fifth lumbar vertebrae. An arrow indicates the time when the fibrin glue was injected.

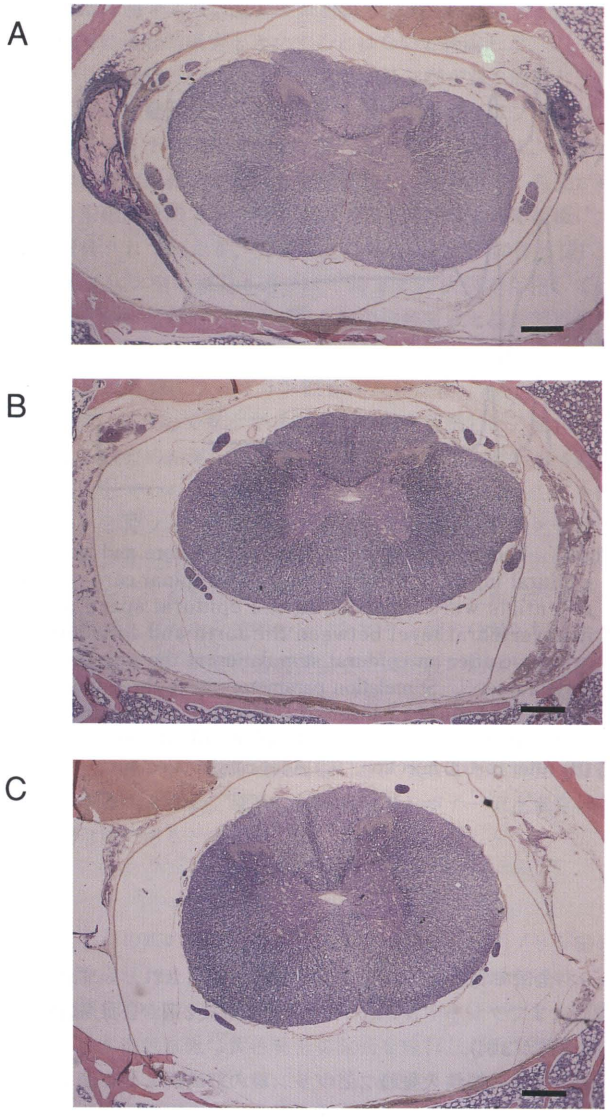

Fig. 10. Light photomicrograph of the axial view of the rabbit spine. (A) 2 weeks after injection. (B) 4 weeks after injection. (C) 8 weeks after injection. PTAH stain, × 10. Scale bar indicates 500 μm.

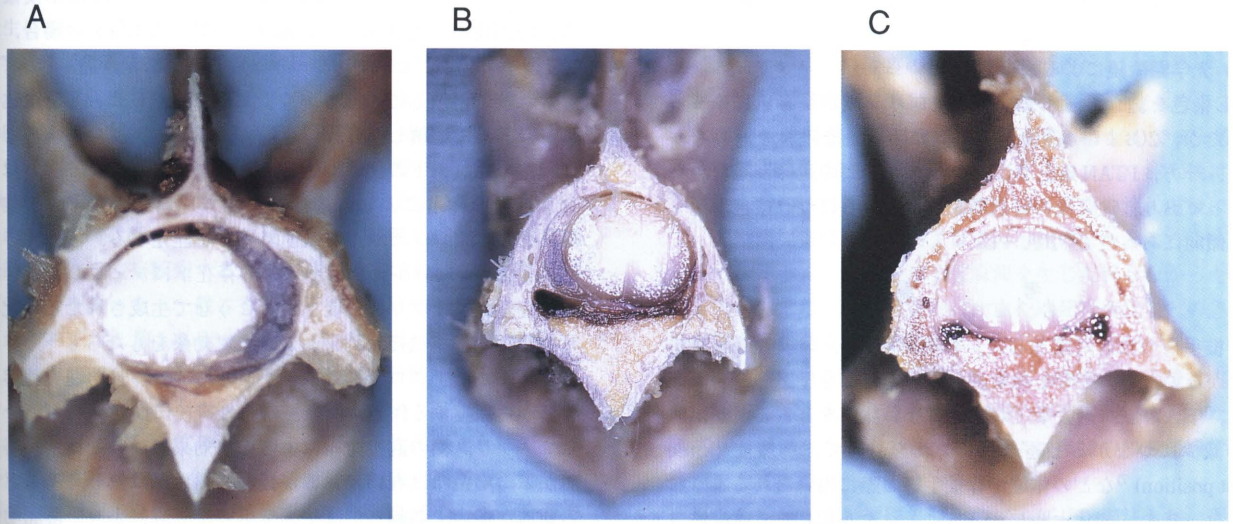

Fig. 9. Photograph of the axial view of the forth lumbar vertebra with 1.0 ml injection of fibrin glue into the epidural space (fibrin glue injection group). (A) 2 weeks after injection. (B) 4 weeks after injection. (C) 8 weeks after injection. No fibrin glue is observed in the epidural space 8 weeks after the injection.

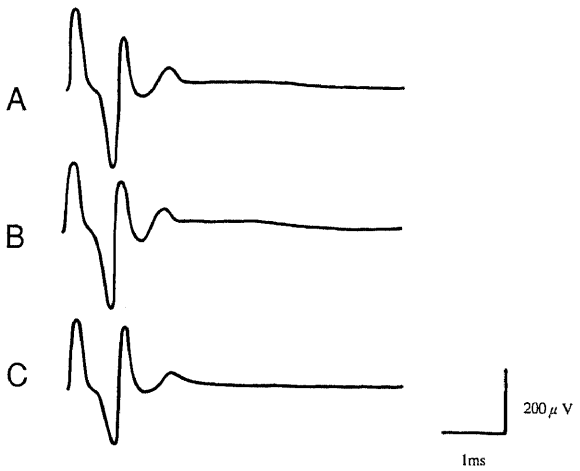

Fig. 8. The spinal cord-evoked potentials before and after the epidural injection of fibrin glue. The spinal cord-evoked potentials were recorded in the epidural space at the intervertebral level between the forth and fifth lumbar vertebrae after an epidural stimulation at the fifth thoracic vertebral level. Stimulation parameters were three times the signal threshold in intensity, ten times per second in frequency and 0.2 ms each in duration. (A) Before injection. (B) After rostral injection. (C) After caudal injection.

9羽全例で覚醒後に良好な下肢運動が観察され，いずれも屠殺直前までグレード5であった (麻酔覚醒後2週が3羽，4週が3羽，8週が3羽).

4．硬膜外腔注入後のフィブリン糊の経時的変化に関する実験

1）実体顕微鏡による観察

注入後2および4週後の標本においては，硬膜外腔注入部位にフィブリン糊が残存していた (それぞれ3羽) (図9A，B)．しかし，注入8週後の標本では，硬膜外腔のフィブリン糊は観察されなかった (3羽) (図9C).

2）光学顕微鏡による観察

HE染色を施した標本では，フィブリン糊が淡赤色に染まっていたが，2および4週後の標本間に明らかな差異を認めなかった．一方，PTAH染色では，フィブリン糊の辺縁が濃青色に染まっており，注入後の経過期間が長くなるにつれ染色が薄くなる傾向にあった (図10A～C).

考　　察

脊椎手術の出血対策として，Taylorら[6]は，硬膜外静脈叢には弁がないため，術野を最も高くして胸腹部を圧迫しないようにし，下大静脈に過大な圧がかからない体位をとることが出血量の減少につながると述べた．これを受けて，胸膝位 (knee chest position)[7]などの体位が脊椎手術の際に用いられるようになった．また，酸化セルロース (オキシセル綿) や微線維性コラーゲン (アビテン^{R})[8]などの止血物質が開発され，これらを硬膜外腔に充填することによりタンポナーデ止血が図られている．

近年，脊椎内固定器械の発達などにより，従来では考えられないような大がかりな脊椎手術が施行可能となった．当科で開発・施行してきた脊椎全摘術[9)10)]もその一つである．本術式は，原発性脊椎悪性腫瘍や単発性の脊椎転移癌に対し罹患椎骨を一塊として切除し，可能な限り局所根治性を高めるという点で腫瘍学的に理にかなった手術方法である．しかし，実際の手術に際しては術中出血量が，少ない時でも2～3L，多い時は5Lを超えるときもあるなど通常の脊椎手術に比べて出血量がかなり多いことが一つの問題点であった．特に椎体の摘出操作の際には，硬膜外静脈叢を完全に切断する必要があるため，その切断端からの出血がおびただしく，術中出血量が増加する最も大きな原因であった．この硬膜外静脈叢切断端からの出血をコントロールすることが，術中出血量の増加を防ぎ，これに伴う出血性ショックや播種性血管内凝固症候群，大量輸血に伴うさまざまな合併症を防ぐのに必要不可欠と考えた．

このような硬膜外静脈叢切断端からの出血に対し，当初は酸化セルロース，ゼルフォーム^{R}，微線維性コラーゲンなどの止血物質を根気よく切断端の硬膜外腔に充填することにより，止血を図っていた．しかし，静脈叢を切断した後で断端部の硬膜外腔に止血物質を充填しようとしても，持続する出血のためすぐ洗い流されてしまうことが多かった．また上記の止血物質は，脊髄を圧迫することなく硬膜外腔の奥まで均一に充填することが困難であった．以上の理由で，上記の止血物質では十分な止血効果が得られなかった．このことをふまえて，硬膜外腔に容易に充填可能な物質として選択したのが生理的組織接着剤であるフィブリン糊であった．

フィブリンを天然の手術用接着剤として使用する考えは1900年代初めからあった[11)]が，現在のフィブリン糊の概念が現実のものとなったのは1970年代に入ってからである．1972年，Matrasら[12)]は末梢神経修復の際にフィブリン糊を使用して成功した例を示した．現在，フィブリン糊は生理的組織接着剤として心臓血管外科[13)]，胸部外科[14)]，腹部外科[15)]，脳神経外科[16)17)]など，あらゆる方面の手術で使用されている．整形外科領域では，移植骨や骨軟骨骨折の接着[18)]，人工関節の骨切り面の止血[19)20)]，半月板の修復[21)]などに応用されている．

フィブリン糊は生理的な血液凝固過程の最終段階を模倣する．今回使用したフィブリン糊 (ベリプラスト^{R}P) の場合，第XIII因子を含んだヒトフィブリノーゲン (凍結乾燥品) をアプロチニン液で溶解したA液とトロンビン (凍結乾燥品) を塩化カルシウム液で溶解したB液を等量ずつ滴下し，混合することにより速やかに以下の反応が惹起される．フィブリノーゲンはトロンビンの作用により可溶性のフィブリンモノマーに変化する．また，トロンビンは第XIII因子を活性化する．活性化された第XIII因子はカルシウムイオンの存在下にフィブリンモノマーを安定化フィブリンに変える．こうして生成された安定化フィブリンが，組織接着効果および止血効果をもたらす[22)]とされている．またアプロチニンには生成したフィブリン塊を線溶系酵素から保護する作用があり，効果の持続に役立つ．

フィブリン糊の直接塗布による止血効果については，臓器表面からの出血には有効であるが動脈性出血には無効であるとする報告が多い．名越ら[23)]はイヌを用いた実験により，静脈吻合部やその針穴からの出血には有効であるが，動脈吻合部からの出血の場合，フィブリン中間ポリマーが第XIII因子によりγ－

γ鎖架橋化フィブリンを形成するまでの固相安定化時間（5分間）を待つ必要があると述べている．またChangら[24]は，イヌを用いた大動脈穿刺部の止血実験において，フィブリン糊の直接塗布では有意な止血効果が得られなかったとし，その理由として，出血部の圧力が高い場合にはフィブリン糊が十分な架橋形成を行う前に血流によって洗い流されてしまうためであると述べている．脊椎手術の際，硬膜外静脈叢は周囲の圧迫病変の存在のため鬱血していることが多く，これを損傷した場合，止血困難な出血をきたすことが少なくない．このため，フィブリン糊の静脈叢付近への直接塗布では有効な止血効果は得られないと考えた．

したがって，本研究では，硬膜外静脈叢へのタンポナーデ止血を目的として，あらかじめフィブリン糊を硬膜外腔に注入することにした．その後，硬膜外静脈叢を人為的に完全切断したところ，フィブリン糊非注入群に比べて出血量の有意な減少を認めた．また硬膜外静脈造影では，フィブリン糊を注入した高位の頭側において硬膜外静脈叢の造影欠損像を認めた．以上の結果は，フィブリン糊を硬膜外腔に注入することにより，硬膜外静脈叢の血流が途絶することを示していると考えた．また本研究では，硬膜外静脈叢の観察を容易にするため血管内にMicrofil^{R}を注入した．その結果，実体顕微鏡による腰椎横断面の観察では，硬膜外静脈叢はフィブリン糊により圧排されて扁平化し，その内腔は閉塞していた．また横断切片の組織像では，フィブリン塊は硬膜外腔にのみ認められ，硬膜外静脈叢の断端内にはフィブリンの塞栓を認めなかった．以上の結果より，本研究におけるフィブリン糊の止血効果としては，硬膜外腔に注入された液状のフィブリン糊混合液が速やかに反応してゲル状の安定化フィブリンとなり，硬膜外静脈叢へのタンポナーデ止血効果をもたらしたと考えた．

フィブリン糊は，フィブリノーゲン，トロンビン，塩化カルシウムおよび第XIII因子（フィブリン安定化因子）の各凝固因子を使用している．これらの薬剤はすべて単独で臨床的に用いられており，ごくまれにアナフィラキシー反応の報告[25][26]はあるものの，安全性に関してはまず問題ないと言える．しかし，本研究では，フィブリン糊を注入する部位が硬膜外腔であるため，注入時の急性脊髄障害や最終的に形成された安定化フィブリンによる遅発性脊髄障害の発生が危惧される．圧迫性脊髄障害の発生に関して菊池ら[27]は，ネコを用いた脊髄圧迫実験において，最大圧力60mmHg以上で脊髄不全損傷が生じたと報告している．そこで我々は，まずフィブリン糊注入時における硬膜外腔の内圧測定を行い，フィブリンによる脊髄圧迫力の指標とした．その結果，フィブリン糊注入時の硬膜外腔内圧は最大20～40mmHgであり脊髄損傷を生じる値よりはるかに低く，しかもその値は瞬時に元の値に復した．次に，硬膜外腔注入時の脊髄機能の変化を直接観察するため，注入前後における脊髄誘発電位の測定を行った．一般に脊髄誘発電位による脊髄モニタリングにおいては，第1あるいは第2電位のいずれかの振幅がコントロール値の50％以下に減少した場合，脊髄は危険な状態にあるとされている[28]．本研究において，フィブリン糊注入前後における脊髄誘発電位の潜時および振幅を比較したところ全く変化を認めなかった．また実際に麻酔覚醒後の両下肢運動の観察も行ったが，麻痺は全く認めず全てmodified Tarlovの分類でグレード5であった．さらに，光学顕微鏡による組織学的所見においても，脊髄実質の圧迫およびその変性所見を認めなかった．以上の結果より，ウサギ硬膜外腔への1.0mlのフィブリン糊注入時には脊髄障害をきたすことはないと結論した．

しかし，硬膜外腔に注入したフィブリン糊が将来的にどうなるのかという疑問が生じる．澤村ら[29]は脳硬膜上にフィブリン糊を塗布し，その後再開頭術を施行した症例において，硬膜上の膜様組織の組織学的な所見を観察した．その結果，血流が豊富な自家硬膜上のフィブリン糊は術後4週で膜様肉芽組織にすでに置換されていたが，血流の乏しい乾燥硬膜（同種移植）上のフィブリン糊は術後4週ではそのままの状態で存在していた．以上の所見から，フィブリン糊の分解吸収と結合組織化は周囲の血流の状態に依存すると結論している．本研究では実験動物の硬膜外腔にフィブリン糊を注入した後，2週，4週および8週後に屠殺してフィブリン糊の変化を観察した．実体顕微鏡による観察の結果，硬膜外腔のフィブリン糊は注入後4週までは残存していたが，8週後の標本では消失していることを確認した．またフィブリンの染色を目的としてPTAH染色を行ったところ，染色は経時的に薄くなる傾向にあった．これはフィブリン糊を注入した硬膜外腔は切断端から離れた血行が豊富な正常組織であるため，速やかなフィブリン糊の分解吸収が生じたものと考えた．実際に屠殺直前まで両下肢の麻痺は全く認めず，すべてmodified Tarlovの分類でグレード5であった．したがって，本法による遅発性の脊髄障害は発生しないと考えた．

以上，フィブリン糊を硬膜外腔に注入することにより，脊髄を障害することなく，硬膜外静脈叢のタンポナーデ止血を行うことが可能であると考えた．

結　　論

脊椎手術の際の硬膜外腔からの出血に対し，フィブリン糊硬膜外腔注入法の止血効果および安全性に関する実験を行い，以下の結果を得た．

1．日本白色家兎に黄色靭帯切除術を施行した上で，硬膜外腔にフィブリン糊を注入し，その後，硬膜外静脈叢を人為的に損傷させ，その出血量を非注入群をコントロールとして比較した．出血量は注入群では0.22±0.20g (n＝5)となり，非注入群の2.54±1.88g (n＝5)と比較して有意な ($p<0.05$) 減少を認めた．組織学的には，フィブリン糊は硬膜外腔にほぼ均一に充満しており，その圧迫により硬膜外静脈叢は扁平化し内腔は消失していた．硬膜外静脈造影では，フィブリン糊注入高位より頭側において硬膜外静脈叢の造影欠損を認めた．

2．フィブリン糊注入時の硬膜外腔内圧を測定したところ，注入前の硬膜外腔内圧は1.2±1.3mmHg (n＝4)であったが，注入時は33.9±15.2mmHgに上昇した．しかし，注入後は速やかに注入前の値に復した．またフィブリン糊の注入前後において，脊髄誘発電位の振幅および潜時を比較したところ全く変化を認めなかった．覚醒後の下肢麻痺を生じた例もなかった．組織学的所見では，脊髄実質内に出血や壊死性変化などの急性脊髄損傷を思わせる所見を認めなかった．

3．フィブリン糊硬膜外腔注入後2，4および8週後に実験動物を屠殺し，注入したフィブリン糊の経時的観察を行った．フィブリン糊は少なくとも注入後8週には肉眼的にも組織学的にも消失していた．

以上の結果より，硬膜外腔へのフィブリン糊注入は，硬膜外静脈叢を圧迫して血流を途絶するタンポナーデ効果により，硬膜外静脈叢の切断に伴う出血を著明に減少させることがわかっ

た．また，本法による脊髄障害は短期的にも長期的にも発生しないことが判明した．本法は脊椎全摘術における硬膜外静脈叢切断端からの出血に対し，優れた止血効果を発揮すると同時に脊髄に対して安全であると考えた．

謝　辞

稿を終えるに臨み，終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師富田勝郎教授に深甚の謝意を捧げるとともに，多大なる直接の御助言と御指導をいただきました川原範夫講師に深謝いたします．また，本研究に多大なる御協力をいただきました鳥畠康充助手，湯上博文部技官に深謝いたします．

なお，本論文の要旨は，第11回日本整形外科学会基礎学術集会（1996年10月17～18日，鹿児島），The 3 rd combined meeting spinal & paediatric sections of W.P.O.A. (Nov. 5-8, 1996, Kochi, Japan)，The 43rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (Feb. 9-13, 1997, San Francisco, California) で発表した．

文　献

1) Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann Surg 112: 138-149, 1940

2) 鳥畠康充．Total en bloc spondylectomyの脊髄循環に及ぼす影響について．日整会誌 67: 1070-1080, 1993

3) Takahashi K, Kagechika K, Takino T, Matsui T, Miyazaki T, Shima I. Changes in epidural pressure during walking in patients with lumbar spinal stenosis. Spine 20: 2746-2749, 1995

4) Tarlov IM, Klinger H. Spinal cord compression studies. Arch Neurol Psychiatry 71: 271-290, 1954

5) Delamarter RB, Sherman JE, Carr JB. Cauda equina syndrome: Neurogenic recovery following immediate early, or late decompression. Spine 16: 1022-1029, 1991

6) Taylor AR, Gleadhill CA, Bilsland WL, Murray PF. Posture and anaesthesia for spinal operations with special reference to intervertebral disc surgery. Br J Anaesth 28: 213-219, 1956

7) Tarlov IM. The knee chest position for lower spinal operations. J Bone Joint Surg Am 49: 1193-1194, 1967

8) Hait MR. Microcrystalline collagen - a new hemostatic agent -. Am J Surg 120: 330, 1970

9) Tomita K, Toribatake Y, Kawahara N, Ohnari H, Kose H. Total en bloc spondylectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis. Paraplegia 32: 32-46, 1994

10) Tomita K, Kawahara N, Baba H, Tsuchiya H, Fujita T, Toribatake Y. Total en bloc spondylectomy. a new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. Spine 22: 324-333, 1997

11) Bergel S. Uber Wirkungen des Fibrins. Dtsch Med Wochenschr 35: 663, 1909

12) Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B. Suture-free interfascicular nerve transplantation in animal experiments. Wien Med Wochenschr 122: 517-523, 1972

13) Wolner E. Fibrin gluing in cardiovascular surgery. Thorac Cardiovasc Surg 30: 236-237, 1982

14) McCarthy PM, Trastek VF, Bell DG, Buttermann GR, Piehler JM, Payne WS, Weiland LH, Pairolero PC. The effectiveness of fibrin glue sealant for reducing experimental pulmonary air leak. Ann Thorac Surg 45: 203-205, 1988

15) Margarit C, Martinez-Ibanez V, Lloret J, Ventura H, Broto J, Isnard R, Blanco J, Allende H. Segmental liver transplantation in pigs: use of a fibrin sealant and collagen as hemostatic agents. Transplant Proc 19: 3835-3837, 1987

16) 福本　達，松島善治，富田修一，稲葉　穣．脳神経外科手術におけるフィブリン糊の使用．脳外 13: 367-373, 1985

17) Shaffrey CI, Spotniz WD, Shaffrey ME, Jane JA. Neurosurgical applications of fibrin glue: Augmentation of dural closure in 134 patients. Neurosurgery 26: 207-210, 1990

18) 中土幸男，杉本良洋，八木　了，保坂正人．フィブリンによる組織接着の臨床応用―骨折および骨移植．中部整災誌 26: 1901-1904, 1983

19) 村岡　博，村上恒二，志村　司，生田義和．人工膝関節置換術におけるフィブリン糊接着剤の止血効果．日本関節外科学会雑誌 11: 161-166, 1992

20) 林　和生，杉岡洋一．人工股関節全置換術 (THR) におけるフィブリン糊の使用経験．臨整外 30: 1163-1166, 1995

21) Ishimura M, Tamai S, Fujisawa Y. Arthroscopic meniscal repair with fibrin glue. Arthroscopy 7: 177-181, 1991

22) Stemberger A, Horman H. Affinity chromatography on immobilized fibrinogen and fibrin monomer. II. The behaviour of coldinsoluble globulin. Z Phys Chem 357: 1003-1009, 1976

23) 名越正樹，三島好雄，久米進一郎，安田　滋．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．新薬と臨床 35: 2369, 1986

24) Chang H, Wu GJ, Perng WL, Hwang FY, Hung CR. Effects of fibrin glue on hemostasis. J Formos Med Assoc 91: 601-607, 1992

25) Milde LN. An anaphylactic reaction to fibrin glue. Anesth Analg 69: 684-686, 1989

26) Mitsuhata H, Horiguchi Y, Saitoh J, Saitoh K, Fukuda H, Hirabayashi Y, Togashi H, Shimizu R. An anaphylactic reaction to topical fibrin glue. Anesthesiology 81: 1074-1077, 1994

27) 菊地　豊，富田勝郎，馬場久敏，川原範夫，中橋謙次．脊髄圧迫における圧力変化と脊髄誘発電位．中部整災誌 33: 1996-1998, 1990

28) 今井克己．側弯症手術における脊髄誘発電位を用いた術中脊髄モニタリング法の臨床的研究．日整会誌 62: 511-521, 1988

29) 澤村　豊，須藤昌子，加藤　功，石井伸明，阿部　弘．ヒト硬膜上に塗布したfibrin glueの吸収と肉芽組織形成―再開頭によって得られた組織の検討―．脳外誌 4: 364-369, 1995

Epidural Hemostasis By Fibrin Glue Injection Katsunori Mizuno, Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 − J. Juzen Med Soc., **110,** 171 − 179 (2001)

Key words fibrin glue, epidural venous plexus, hemostatic effect, total en bloc spondylectomy, tamponade

Abstract

Excessive bleeding from the epidural venous plexus veins is the most serious problem in major spinal surgery procedures, such as the total en bloc spondylectomy for malignant spinal tumors. The purpose of this experimental study using rabbits was to evaluate the hemostatic effect of the epidural fibrin glue injection technique on bleeding from the epidural venous plexus veins in the operative field as well as the influence of this technique on spinal cord function. Two 24-gauge blunt catheters were inserted in the epidural space between the third and forth lumbar vertebrae, one 1 cm rostral and the other 1 cm caudal of the flavectomy site. From each catheter 0.5 milli-liters of fibrin glue (BeriplastR, Behringwerke, Germany) was injected (fibrin glue group, n = 5), while fibrin glue was not injected in the control group (n = 5). All epidural venous plexus veins were then severed at the flavectomy site with a scalpel, and the amount of bleeding from the epidural venous plexus veins was measured. The blood loss was 0.22 ± 0.20 g for the fibrin glue group (n = 5), and 2.54 ± 1.88 g for the control group (n = 5), a statistically significant difference. Phlebograms of the fibrin group showed blockade of the contrast medium in the epidural venous plexus veins at the fibrin glue injection site. The epidural pressure increased to 33.9 ± 15.2 mmHg during epidural injection of the fibrin glue, but quickly returned to the original level after injection. The spinal cord's evoked potentials after injection of fibrin glue were comparable to those before injection, and none of the animals showed any postoperative neurological deficits. In the axial sections of the spinal column, the fibrin glue spread thinly and equally in the epidural space and all the epidural veins collapsed, although the spinal cord was not compressed at all by the fibrin glue. The fibrinogen and thrombin mixture is thought to spread smoothly throughout the epidural space after injection, and instantly change into a fibrin polymer gel. We conclude that this technique of epidural injection of fibrin glue has a tamponade hemostatic effect on epidural bleeding and is safe to use around the spinal cord.