顎裂部への骨移植術におけるフィブリン組織接着剤 (Tisseel®) の使用経験

若松 常信・向井 洋・川島 清美・大久保章朗
山下 佐英

A study of bone grafts with fibrin tissue adhesive system to the alveolar clefts

Tsunenobu WAKAMATSU・Hiroshi MUKAI・Kiyomi KAWASHIMA
Akio OKUBO・Sukehide YAMASHITA

Abstract: The particulated cancellous bones from ilium are commonly used for the reconstruction of alveolar cleft. Recently, we attempted to make use of fibrin tissue adhesive system (Tisseel®) combined with bone grafting in 20 cases, and the results obtained were compared with the previous 11 cases without this adhesive system.

In the operation, this adhesive system revealed several technical merits; local hemostatic effect, positioning of particulated cancellous bones, formation of alveolar ridge and adhesion of mucoperiosteal flap to the grafted bones. The grafted bones in 20 cases with this system survived completely except for 1 case, whereas in the previous 11 cases, 3 cases were unsatisfactory. Neither complications nor side effects were observed.

Key words: fibrin tissue adhesive system (フィブリン組織接着剤), bone grafting (骨移植), alveolar cleft (顎裂)

緒 言

唇顎口蓋裂または唇顎裂患者の顎裂部の骨欠損に対する骨移植術は、主として自家腸骨海綿骨細片が使用されているが、海綿骨細片の位置づけや形態付与、粘膜骨膜弁との接触状態などの手術操作で苦勞する場合も少なくない。今回、われわれは、本手術に際して組織接着剤 (Tisseel®) を使用し、過去における本剤非使用症例と比較検討を行い、若干の結果を得たので報告する。

対 象 症 例

対象は、昭和63年8月より平成元年8月までに、鹿児島大学歯学部附属病院第1口腔外科にて顎裂部への海綿骨移植術を施行した20例である。裂型別では、両側性唇

顎口蓋裂2例、片側性唇顎口蓋裂14例、片側性唇顎裂4例であった。年齢は、8～16歳で平均10.5歳、性別は男性14例、女性6例であった。歯科X線写真上での顎裂幅は、歯槽頂部で最小4mm、最大15mm、平均7.2mm、根尖部では最小2mm、最大15mm、平均8.1mmであった(表1)。

昭和62年2月より昭和63年7月までに施行した、Tisseel® 非使用の11症例を比較対照とした。Tisseel® 非使用症例の年齢は、8～19歳で平均11.8歳、性別は男性8例、女性3例、また、歯科X線写真上での顎裂幅は、歯槽頂部で最小2mm、最大7mm、平均5.3mm、根尖部では最小2mm、最大8mm、平均4.7mmであった(表2)。

材料および方法

今回、われわれが使用した組織接着剤 Tisseel® は、フィブリノーゲン (ヒト凝固性蛋白, 90 mg/ml), フィブリノーゲン溶解液 (アプロチニン液, 3,000 u/ml), トロンビン (L: 4 U/ml, S: 500 u/ml), トロンビン溶解液 (塩化カルシウム, 4.44 mg/ml) よりなっており、調製は、フィブリノサーム (NZF1 型) を使用しフィブ

鹿児島大学歯学部第1口腔外科学教室
(主任: 山下佐英教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kagoshima University Dental School (Chief: Prof. Sukehide Yamashita)

受付日: 平成2年3月26日

表 1 Tisseel® 使用例

症例	裂 型	年 齢	性別	歯科X線写真 上での顎裂幅 (mm)	
				歯槽頂部	根尖部
1	右側唇顎口蓋裂	9	男	7	6
2	右側唇顎口蓋裂	8	男	6	5
3	右側唇顎裂	9	女	5	3
4	右側唇顎裂	11	女	4	6
5	右側唇顎口蓋裂	10	男	5	6
6	右側唇顎口蓋裂	13	男	9	8
7	右側唇顎裂	8	男	4	4
8	左側唇顎口蓋裂	16	女	15	11
9	左側唇顎口蓋裂	9	男	10	6
10	右側唇顎口蓋裂	12	女	8	15
11	左側唇顎口蓋裂	12	男	10	14
12	左側唇顎口蓋裂	10	男	9	14
13	両側唇顎口蓋裂	10	女	右 8 左 8	8 6
14	左側唇顎口蓋裂	10	男	10	2
15	左側唇顎口蓋裂	10	女	5	10
16	左側唇顎裂	9	男	4	8
17	左側唇顎口蓋裂	10	男	7	11
18	両側唇顎口蓋裂	12	男	右 7 左 5	12 3
19	左側唇顎口蓋裂	10	男	5	12
20	左側唇顎口蓋裂	12	男	7	9
平均		10.5		7.2	8.1

表 2 Tisseel® 非使用例

症例	裂 型	年 齢	性別	歯科X線写真 上での顎裂幅 (mm)	
				歯槽頂部	根尖部
1	左側唇顎口蓋裂	9	男	7	5
2	左側唇顎口蓋裂	11	女	4	4
3	左側唇顎裂	19	男	5	4
4	両側唇顎口蓋裂	16	女	左 7 右 6	3 5
5	両側唇顎口蓋裂	12	男	左 2 右 2	3 2
6	左側唇顎口蓋裂	14	男	7	7
7	右側唇顎口蓋裂	10	男	5	6
8	左側唇顎口蓋裂	8	男	7	7
9	左側唇顎口蓋裂	10	女	6	5
10	左側唇顎口蓋裂	11	男	4	2
11	右側唇顎口蓋裂	10	男	7	8
平均		11.8		5.3	4.7

写真 1 フィブリノサーム (NZF1 型)

リノーゲン、トロンビン を 37℃ にてインキュベートし、それぞれ溶解液を用いて溶解し、滴下混合して用いた (写真1)。

手術は、全例全身麻酔下に施行した。移植床の形成は、口腔前庭側より進め、粘膜骨膜弁を鼻腔側と口蓋側

写真 2 粘膜骨膜弁を剥離し、鼻腔底を形成 (矢印部)

へ翻転し、鼻腔底、口蓋側を縫合閉鎖した。このようにして鼻腔底、口蓋側粘膜骨膜と歯槽骨により囲まれ唇側に開いた移植床を形成した (写真2)。

次いで、腸骨稜部より採取した骨髓、海绵骨細片に Tisseel® を滴下しつつ充填を繰り返す、歯槽堤の形態を整えた (写真3)。

さらに、頬粘膜有茎弁または減張切開を加えて形成された唇側の閉鎖用の粘膜弁に、デュプロジェクトを用い Tisseel® を滴下して軽く圧迫固定を行い縫合閉鎖し、さらに、縫合創上に滴下した (写真4)。

術後は、創縁の状態および移植細片の排出の有無を観察し、また、術直後、1か月、3か月の時点でX線撮影を行い、X線写真上での骨の減少の有無を観察した (写

写真 3 Tisseal® を滴下しつつ海綿骨細片を充填 (矢印部)

写真 4 被覆粘膜弁を接着縫合 (矢印部)

真 5).

結 果

Tisseal® を使用した昭和63年8月より平成元年8月の症例と、使用しなかった昭和62年2月より昭和63年7月の症例を比較した結果、平均年齢においては非使用症例群が1.3歳高齢であったが、有意差は認められなかった ($P < 0.05$). X線写真上での顎裂部の幅は、Tisseal® 使用症例が根尖部で平均3.4mm、歯槽頂部で1.9mmと非使用例に比べわずかに広がった ($P < 0.05$). 裂型別では、表1に示すように Tisseal® 使用群、非使用群において著明な症例の偏りは認められなかった。術式は、全症例局所粘膜弁による自家腸骨海綿骨移植であった。

Tisseal® 使用例においては、非使用時と比較して移植床部の止血、海綿骨細片の位置づけ形態付与が容易に行え、粘膜骨膜弁の接着も行えた。

術後の経過は、創縁の一部壊死が Tisseal® 非使用例において6例、Tisseal® 使用例で7例に認められた。創縁の一部壊死が認められた症例の内移植骨の排出が、両群において4例ずつ認められ、さらに、X線所見上で

写真 5 Tisseal® 使用症例8のX線写真

a. 術前 b. 術後1週間 c. 術後1か月 d. 術後3か月

表 3 結 果

	症例数	創縁の一部壊死	移植骨の排出	歯科X線写真上での移植骨減少
Tisseal® 非使用例	11	6	4	3
Tisseal® 使用例	20	7	4	1
計	31	13	8	4

の移植骨の減少が Tisseal® 非使用例において3例、Tisseal® 使用例で1例に認められた (表3)。本剤使用による副作用は、全く認められなかった。

考 察

1940年 Young らによって生体由来のフィブリンノーゲンが生体組織接着剤として用いられて以来、種々の接着剤の開発研究が行われ、近年、血液学の発展と各種血液製剤の製造技術の進歩により、生物学的組織接着剤が開発されてきた。今回、われわれが使用した組織接着剤 Tisseal® は、血液凝固の最終段階であるフィブリン生成過程を応用しており、組織接着性、局所止血作用、創傷治癒効果が期待され、すでに各種領域に使用され良好な結果が報告されている²⁻⁷⁾。口腔外科領域においても、久保ら⁸⁾は、口蓋形成術をはじめとして剝離粘膜弁の骨創面への密着固定や、腫瘍切除手術などにより生じた露出創面への遊離移植片、代用皮膚の固定などに使用し良

好な結果を得ている。

一方、唇顎口蓋裂の顎裂部に対する骨移植に関しては、Primary bone graftingは上顎骨の発育抑制や不正咬合などをきたしやすいと報告されて以来⁹⁻¹¹⁾、積極的には施行されなくなった。しかし、口蓋裂患者の歯科矯正治療の発達に伴い、顎裂部への歯牙萌出誘導や移動を行う目的で、secondary bone graftingが行われるようになった^{12,13)}。顎裂部への自家海綿骨細片移植は、造骨能が期待できること¹⁴⁾、緻密骨と比較して治癒機転が早いこと^{15,16)}、ブロック骨に比べて形態の修正が不要で、移植床の隅々まで充填できること¹⁷⁾などの利点が報告されている。しかし、細片状の海綿骨は充填に際して希望する形態の付与と維持固定が困難な場合が認められる。今回、われわれは、Tisseel®を使用することにより死腔を造らず欠損部を完全に充填でき、Tisseel®非使用時に比べ容易にその形態を整えることができた。Böhlerら¹⁸⁾は、フィブリン組織接着剤と海綿骨を種々の混合比で用いた比較実験において、6週間後には、混合比に関係なく實際上、同じ結果が得られるが、フィブリン接着剤単独では骨形成能は認められず、海綿骨が治癒機転という観点からは重要であると報告している。海綿骨移植にフィブリン糊を併用する利点は、移植床から出血が認められる場合でも、止血とともに移植片の造形が可能で、海綿骨を“stabilisiert”させることである¹⁹⁾。今回の症例でも、特に上顎骨の劣成長に対する矯正学的な（強制）拡大により生じた比較的広い骨欠損と残孔を有する症例においても、移植骨の偏位は認められず、強い外力の加わらない顎裂部の骨欠損では、移植床との十分な接着効果が得られた。さらに、細片と被覆粘膜弁との接着も容易に行えた。また、従来のシアノアクリレート系接着剤と異なり接着部の乾燥が不要で、移植床における十分な止血効果が得られ、術後の血腫形成や後出血の予防ができる。このことは、過剰な止血操作が加えられる可能性がなく、創治癒にも寄与していると思われる。

一方、口腔内の手術操作は、無菌的に行うことが困難であり、また、縫合創縁からの唾液侵入は口腔常在菌による感染を起こす可能性が憂慮される。長尾ら²⁰⁾は、結腸吻合術で腸内常在菌に由来する創部小感染を予防する目的でフィブリン糊を使用し、また、Böhlerら¹⁸⁾は、移植部の周囲軟組織に感染が存在していたにもかかわらず、骨への感染が生じなかった2症例を報告し、フィブリン接着剤は保護作用を有すると述べている。われわれの成績でも、症例、術式において著明な差の認められないTisseel®使用例と、非使用例の両群間において、X線上で移植骨減少がTisseel®非使用症例において3例（約27%）に認められたが、Tisseel®使用症例においては1例（5%）で比較的良好な結果が得られた。これは、Tisseel®使用症例では創縁の一部壊死をきたした7例中4例に移植細片の排出を認めたが、このうち3例に

おいてはフィブリン接着剤の保護作用と相俟って骨の排出はごく一部に留まり早期に周囲より上皮化、治癒が営まれたためと思われた。しかし、1例においては、X線所見上も骨の減少を認めた。この症例は両側性唇顎口蓋裂症例で瘻孔が比較的大きく、舌弁による閉鎖を考えてもよい症例であった。しかし、舌弁による閉鎖術では経鼻挿管が必要となり、気管内チューブによる鼻腔底部の挙上および骨移植の障害が予想され、また、移植した舌背組織は長期間にわたって周囲粘膜とは異なった色調を呈し、舌乳頭も消失しないことから、局所粘膜骨膜弁による閉鎖術を試みた症例で、被覆軟組織の量に大きな原因があったためと考えられた。また、Tisseel®使用の有無にかかわらず、31症例中13例（42%）に創縁の一部壊死を認めたことより、局所粘膜弁の設計や縫合法などを再検討する必要があると思われた。

フィブリン糊の細菌学的性質についてBösch²¹⁾は、フィブリン接着剤凝塊中と血液凝塊中での細菌（黄色ブドウ球菌、緑膿菌）増殖を比較検討し、フィブリン接着剤中での細菌の増殖力は血液中よりも著しく低く、フィブリン接着剤使用による感染率上昇の可能性は全く認められなかったとしている。しかし、後藤ら²²⁾は、フィブリン糊の斜面培地に12種類の細菌を接種し好気性培養を行い、病原性の弱い細菌の中にもフィブリン糊を溶解する菌が存在することを示した。また、歯垢をフィブリン糊培地に接種すると、2日後には6培地中2培地でフィブリン糊の溶解が認められ（嫌気性菌のフィブリン糊培地上での態度は不明であるが）口腔粘膜の固定や嚢胞摘出後の死腔充填にフィブリン糊を使用する場合にも、溶解の可能性や細菌増殖の母床となる危険性のあることを示唆している。口腔領域におけるこれらの危険性に対しては、本剤には抗生物質の添加も可能であり、添加された抗生物質は血管新生が起こるまで十分な量が局所に存在することが期待できる²¹⁾。今回報告したわれわれの症例においては、全例とも抗生物質の添加は行っていないが、抗生物質の添加により、さらに確実なものになると思われた。

加えて、Schuhら²³⁾は、重症進行性歯周疾患に対し同種凍結乾燥骨とフィブリン接着剤を用いて良好な結果を得ており、また、越後ら²⁴⁾は、顎裂幅の狭い症例の二次的顎裂閉鎖において、顎裂部の形態保持の目的でSpongel®を用い良好な結果を得ている。これらの結果を総合すると、顎裂部の骨欠損に対しては、症例によっては自家新鮮海綿骨を用いずとも、顎裂部の骨形成が期待できる可能性が示唆された。

結 語

今回、われわれは、顎裂部の骨欠損に対する自家腸骨海綿骨細片移植術にTisseel®を使用し、以下のような

結果が得られた。

1. X線写真上での移植骨減少が Tisseel® 非使用症例において3例(約27%)に認められたが、本剤使用例においては1例(5%)で比較的良好な結果が得られ、副作用は全く認められなかった。

2. 移植床部の止血操作、海綿骨細片の位置づけ、形態付与、粘膜骨膜弁の接着が容易に行えた。

以上の結果から、顎裂部への海綿骨細片移植術における Tisseel® 使用の有用性が示唆された。

本論文の要旨は、第8回日本歯科薬物療法学会(東京)において発表した。

引用文献

- 1) Young, J.Z. and Medawar, P.G.: Fibrin suture of peripheral nerves. Measurement of the rate of regeneration. *Lancet* 239: 126-128 1940.
- 2) 上村卓也, 朝隈真一郎, 他: 耳鼻咽喉科におけるティセール®の使用経験. *耳鼻* 30: 676-679 1984.
- 3) 長田尚夫, 津端捷夫, 他: いわゆる生理的接着剤の外科的臨床応用. *産婦人科治療* 50: 261-267 1985.
- 4) 中土幸男, 杉本良洋, 他: Osteochondral fracture に対するフィブリン接着剤の利用. *季刊関節外科* 3: 101-110 1984.
- 5) 三宅弘治, 後藤百万, 他: 泌尿器科手術における新フィブリン接着剤 Tisseel の使用経験. *泌尿紀要* 31: 357-364 1985.
- 6) 藤本 司, 中村良一, 他: 脳神経外科手術におけるフィブリン糊—TISSEEL—の応用. *昭医会誌* 44: 91-99 1984.
- 7) 小松 仁, 渡利浩水, 他: 眼科領域におけるフィブリン組織接着剤(ティセール®セット)の使用経験. *眼紀* 35: 1635-1639 1984.
- 8) 久保四郎, 山本悦秀, 他: フィブリン接着剤(Tisseel®-Kit)の口腔外科領域への応用に関する基礎的ならびに臨床的検討. 第2報: フィブリン接着剤(Tisseel®-Kit)の口腔外科領域各種手術への応用と創傷治癒効果. *日口外誌* 30: 1057-1065 1984.
- 9) Pruzansky, S.: Pre-surgical orthopedics and bone grafting for infants with cleft lip and palate: A dissent. *Cleft Palate J* 1: 164-187 1964.
- 10) Jolleys, A. and Robertson, N.R.E.: A study

- of the effects of early bone-grafting in complete clefts of the lip and palate—five year study. *Br J Plast Surg* 25: 229-237 1972.
- 11) Epstein, L.I., Bailey Davis, W., et al.: Delayed bone grafting in cleft palate patients. *Plast & Reconst Surg* 46: 363-367 1970.
- 12) Stenström, S.J. and Thilander, B.L.: Bone grafting in secondary cases of cleft lip and palate. *Plast & Reconst Surg* 32: 353-361 1963.
- 13) 高橋庄二郎, 高野直久, 他: 顎裂部への晩期海綿骨細片移植(抄) *日口蓋誌* 8: 305 1983.
- 14) 伊藤信明: ラット顎骨内空洞状骨欠損に対する新鮮自家腸骨移植に関する病理組織学的研究—特に細片海綿骨・骨髄と破砕皮質骨の比較観察—. *日口外誌* 29: 411-417 1983.
- 15) 清水博文: 骨移植に関する実験的研究. *日口外誌* 14: 2-16 1968.
- 16) 黒住俊明, 虫本浩三, 他: Cancellous bone による架橋移植の実験的研究(第1報)(抄). *口科誌* 31: 667-668 1982.
- 17) 越後成志, 猪狩俊郎, 他: 顎裂部に対する自家腸骨海綿骨細片移植—第1報 手術手技について— *日口外誌* 32: 1442-1446 1986.
- 18) Böhler, N., Eschberger, J., et al.: Die autologe Spongiosaplastik unter Anwendung des Fibrinklebers in verschiedenen Mischungsverhältnissen, experimentelle Untersuchungen und Klinische Anwendung. *Hefte zur Unfallheilk* 148: 800-804 1980.
- 19) Zilch, H. and Noffke, B.: Beeinflusst der Fibrinkleber die Knochenneubildung? *Unfallheilkunde* 84: 363-372 1981.
- 20) 長尾房大, 中村紀夫, 他: フィブリン接着剤(BI 0.022)の消化管吻合における有用性の検討—非使用群を対照とした比較試験—. *外科診療* 29: 978-988 1987.
- 21) Bösch, P.: Die Fibrinspongiosaplastik. Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrung. *Wien. Klin. Wschr.* 93: 1-26 1981.
- 22) 後藤昌昭, 古閑 望, 他: フィブリン糊の細菌学的検討. *日口外誌* 30: 980-985 1984.
- 23) Schuh, E., Braun, F., et al.: Knochenersatz bei schwerer progressiver Parodontopathie unter Anwendung des Fibrin-Klebesystems. *Österr. Z. Stomatol.* 75: 411-420 1978.
- 24) 越後成志, 東福寺直道, 他: 骨移植を行わない二次的顎裂閉鎖 第1報 術後の骨形成について. *日口外誌* 35: 974-977 1989.