

人工大動脈弁の材質に関する研究

特に予備的に器質化した材質に関する研究

東京女子医科大学外科学教室 (主任 榊原 仟教授)

大学院学生 市 川 博 之
イチ カワ ヒロ ヌキ

(受付 昭和38年10月2日)

内容目次

- I. 緒言
- II. 実験方法ならびに結果
1. 器質化合成繊維布の作製
 2. 合成繊維布と器質化合成繊維布の流血中における運命の比較
 3. Latex の流血中における運命の検討
 4. Latex coating teflon の流血中の運命の検討
- III. 考察
- IV. 結語
- 文献

I. 緒言

近時心臓疾患に対する外科治療は、ほぼ確立の段階に到達したが、現今なお手術治療に抵抗するものに大動脈弁閉鎖不全症がある。

すでに本症に対する外科治療は研究面で1950年 Campbell¹⁾ が合成樹脂製人工弁の挿入を試みて以来、遂次諸家により実験的臨床的成果の報告がなされてきた。

本症治療の初期に試みられたCircumclusion²⁾, Bicuspidalization²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ などの方法は、流血中に異物の遺残率が少ないとはいえ、日常しばしば経験する高度の器質的变化に由来する弁の閉鎖不全に対して、その手術効果は姑息の域を脱し得ず、自家組織片、人工弁膜、人工弁等の移植、挿入、置換の必要性が痛感される。

ことに弁置換のための材質面の検討は、挿入物自体の局所的、全身的に示す影響の少ない自家組織片の利用が Lam¹²⁾ らの心外膜片の上行大動脈内挿入に端を発し、外翻動脈片、アルコール内固定組織片等についての実験的研究がなされてきた。しかしこれらの試みはいずれも血栓附着、血栓の飛散による栓塞、挿入組織片の退行変性による自然断裂、萎縮等の合併症のため広く臨床応用の段階に到達していない²⁾¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。

他方高分子科学の発展に伴う合成樹脂製繊維の開発は代用血管の面で利用価値が認められ、ことに Teflon は広く臨床に使用される域に到達したが、人工弁膜として使用した場合には自家組織片を流血中に浸漬した場合と同様に、血栓形成およびこれに伴う血管壁よりの器質化機転の進行による硬化変形等の二次的变化を回避し得ず、再手術を余儀なくされる段階に直面している。

この意味で血管内において挿入当初と同じ機能を長期営み得る材質により閉鎖不全症の弁置換を行わなければならない。

血栓附着を防止するために Kay¹⁷⁾, Lillehei²⁵⁾, Kolf²⁸⁾ らは polyurethane, silicone rubber 等の coating を施した合成繊維布を使用し、加えて Akutsu²⁴⁾ らは、術後一定期間血液凝固阻止劑の全身的投与を試みているが、血栓附着を全面的に阻止し得る段階に到達していない。

Hiroyuki ICHIKAWA (Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College): Comparative studies on the materials for artificial aortic valve. Particularly regarding the material coated with biologically developed fibrous tissue.

これらの材質は本邦にて入手することは困難であり、また血液凝固阻止剤の使用は後出血を不可欠の合併症として考慮しなければならない。

著者は血栓附着の防止ならびに血管壁よりの器質化機転の進行の結果招来される挿入物の二次的硬化変形を可及的防止するため、予備的に生体組織にて被覆した合成繊維布（以下器質化合成繊維布と略記する）および Latex coating teflon を実験犬の腹部大動脈内に挿入し、経時的に挿入物の流血中の運命を病理組織学的に検討し若干の知見を得たのでここに報告する。

II. 実験方法ならびに結果

1. 器質化合成繊維布の作製

弁置換のために従来使用されてきた合成繊維製人工弁膜が血栓形成、繊維素沈着による二次的硬化変形のために良好な成績が期待できないことについては、すでに幾多の報告をみる。その原因は、異物である人工弁膜を直接血管壁に縫着するため、異物処理のために血管壁より肉芽組織による器質化機転が進行するためである。

したがってこれら合成繊維布を一次的に生体組織内に挿入し、この器質化の結果が正常大動脈弁に近似した物理的性質が得られるものであれば、この器質化合成繊維布を二次的に血管内に移植したときは、一次的血管内挿入の場合に比して良好な成績が期待できる。

A) 実験材料：Nylon 布, Dacron 布, Teflon 布 (20×20mm)

B) 実験動物：雑種成犬 (体重 6～13kg)

C) 固定部位：心嚢内, 胸腔内, 腹腔内

D) 実験方法：麻酔は thiopental で導入し気管内エーテル麻酔にて維持した。開胸は右第 4～5 肋間にて施行、心嚢内固定は心外膜を横隔神経の前方にて縦切開したのち、心外膜心嚢面に、胸腔内固定は開胸部に近接する胸壁胸膜上に、腹腔内固定は正中切開、又は側正中切開法にて開腹し、腹直筋裏面の腹壁腹膜上に絹糸を用いて合成繊維布が、固定部位の組織と密着するよう縫着した。

手術はすべて無菌的に行ない、術後 4 日間 penicillin 40万単位, streptomycin 0.5g/day を継続

投与した。

観察は術後 60 日まで経時的に屠殺または死亡せるものについて行なつた。固定は 10%ホルマリン溶液を用い、染色は Haematoxylin-Eosin, Elastica van Gieson, および Masson である。

E) 結果

1) 剖検所見

① 心嚢内に縫着した場合、合成繊維布を中心に種々の程度に心外膜の繊維性肥厚をみとめ、特に合成繊維布の存在する部分は癩痕様の硬度を呈していた。心嚢内には特殊な貯溜液は存在せず pericard と epicard は合成繊維布の縫着部位に一致して、縫着布の中にはさみ密に癒着し、心筋を損傷することなく器質化材質を採取することは全く困難である。

この所見は材質面の特異性、および術後経過時間とも無関係であつた。

② 胸腔内に縫着した場合も合成繊維布を中心にして、その周辺に比較的容易に剝離できる繊維性癒着が肺と胸壁胸膜の間に存在した。

縫着合成繊維布の表面は肺との癒着を剝離したため、胸膜に比して粗雑で淡黄白色を呈した。硬度は縫合固定前に比して経時的に増強し、挿入後 2 カ月例では各種材質とも癩痕様の硬さを示めた。

ことに Dacron 布は縫着後 2 カ月を経てもなお布地と被覆組織との間に固い結合が得られず、癒着の鈍的剝離操作により被覆組織が遊離し布地の露出したものを 4 例中 2 例に経験したが Nylon 布, Teflon 布ではこの傾向は全例にみられない。

③ 腹壁腹膜上に固定した場合は各種合成繊維布とも腹壁腹膜と大網膜により被覆され腸管、腸管膜との癒着は全例に認められない。器質化された縫着布の性状はほぼ胸腔内縫着例と同様である。

④ 各種合成繊維布とも縫着基底組織との間に死腔が残存したものは、密着が得られたものに比して、器質化の進行過程がすこぶる遅延し、縫着 2 カ月を経ても部分的には合成繊維布の露出が認められた。この傾向は特に Dacron 布に顕著であり縫着部位による著差はない。

表1 各種材質の器質化像

	実験犬 No.	術日 後数	心 囊 内	胸 腔 内	腹 腔 内
Nylon	1	24	卅 (ロ)	卅 (a)	+(a)~卅
	2	25	+(a)	+(a)~卅	卅
	3	30			卅 (b)
	4	60	卅~卅 (イ)	卅 (イ)	卅~卅 (イ)
	5	60	卅 (a)~卅 (イ)	卅 (a)~卅 (イ)	卅 (a)~卅 (イ)
	6	60	卅 (イ)		卅 (a)
	7	60	卅~卅 (イ)	卅	卅
Dacron	8	30		卅 (a) (E)	卅 (b)~卅 (イ)
	9	33	卅 (b)	+(b)	+(b)
	10	37	卅 (イ)	+(b) (E)	卅 (b)
	11	60	卅 (b)		卅 (b)~卅 (イ)
	12	60	卅 (イ)		卅 (b)
	13	60	卅 (イ)	卅 (イ)	卅~+(a)
	14	60		卅 (ロ)	
Teflon	15	30			卅 (イ)
	16	30	+(a)	+(a)	+(a) (E)
	17	30	+(b)~卅	+(a)	
	18	60	卅~卅 (イ)	+(E)	+(a)
	19	68			卅 (イ)

注：(E) は炎症合併

2) 病理組織学的観察所見

器質化を目的として実験犬の体腔内に縫着固定した各種合成繊維布の肉芽組織による被覆の様相を病理組織学的に観察し、その概要を表(1)に示す。器質化機転の進行過程を下記の記号により表記した。

卅：繊維性結合織による包被完了

{ イ：厚い繊維性結合織による包被
 { ロ：薄い繊維性結合織による包被

卅：移行期

{ a：細胞反応のつよいもの
 { b：滲出ないし浮腫、膨化傾向のつよいもの

+(a)：比較的新しい肉芽織形成

{ a：細胞反応のつよいもの
 { b：滲出ないし浮腫膨化傾向のつよいもの

① Nylon 布は縫着後24~25日例で2例共 Dacron 布および Teflon 布に比して異物巨細胞、繊維芽細胞の出現が特に目立ち、菲薄な繊維性結合織による包被過程が進行している。

縫着2カ月例では Nylon 繊維の周辺に24~25

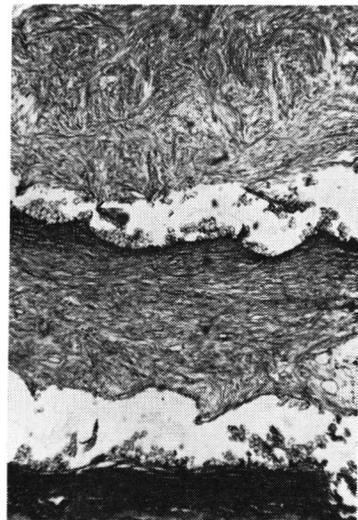


図1 Dacron 布の器質化(術後33日)被覆肉芽組織内に浮腫膨化を伴う(E.v.G. 40x)

日例にみられた異物巨細胞、繊維芽細胞はわずかに残存する程度で全体としては繊維性結合織による包被が完了している。

② Dacron 布：縫着後33日例では Dacron 繊維の周辺の細胞反応は極めて少なく、むしろ

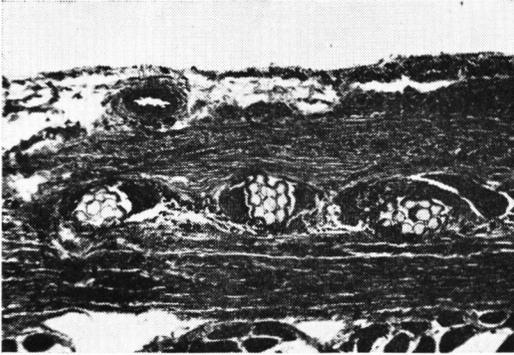


図2 腹腔内固定 Teflon 布術後60日 (H.E. 40×)

高度の浮腫膨化を伴う肉芽組織による包被がみられ(図1), 縫着後37日例では Dacron 繊維周囲の浮腫膨化像はかなり減少してくると共に, 結合組織細胞も姿を消し, ことに心嚢内に縫着した例では細胞反応は全く消失し, 繊維性結合組織による被覆が完了している。

縫着後60日例では部分的には細胞反応, 浮腫, 膨化像の遺残が認められるが, ほぼ繊維性結合組織による被覆が完了している。

③ Teflon 布は縫着後7~14日例で出血, 浮腫, 白血球浸潤等の急性炎症症状のみであるが, 30日例に至り Teflon 繊維の周辺に異物巨細胞, 繊維芽細胞浸潤等の細胞反応に富む肉芽組織による包被過程が Nylon, Dacron 布に比して目立ち, 60日例でもまだ細胞反応が活発で繊維性結合組織による被覆の途上にあり(図2), 68日例にいたり繊維性被覆がほぼ完了するに至っている。

④ 縫着部位による合成繊維布の器質化能率を検討すると, Nylon, Dacron および Teflon 布共心嚢内に縫着したものが最も良好で腹腔, 胸腔の順位である。心嚢内固定24~25日例と60日例を比較してみると, Nylon 布では60日例で4例中3例に細胞反応の減少を, また4例中2例に繊維性結合組織による被覆の完了をみた。

Dacron 布では, すでに37日例で器質化の完了をみるものもあるが, 60日例では3例中2例に結合組織による良好な被覆過程の進行をみる。

Teflon 布でも前2者とほぼ同様で, 30日例に比して60日例では繊維性結合組織による包被過程の

順調な進行をみとめた。

また各種材質とも胸腔内, 腹腔内に固定したものでは, ほぼ心嚢内に固定した場合の器質化の進展と同様な経時的病理組織像の推移をみた。

小括ならびに考察

弁置換のための材質を一次的に器質化させ, 更にこの過程で弁膜に近似した物理的性質を得ることを目的として前述の実験を行なった。

器質化を目的として実験犬に縫着された各種合成繊維布の運命を病理組織学的に検討を加えると, 縫着後25~30日で Nylon 布, Teflon 布は異物巨細胞, 繊維芽細胞を伴う肉芽組織による増殖性変化を主体とするが, Dacron 布は浮腫, 膨化等の滲出性変化を主体とする器質化の傾向をみる。

60日例では3者とも繊維性結合組織による被覆に発展しているが, まだ縫着部位固有の上皮細胞による被覆はみられない。

傾向を異にする器質化の原因は本実験からはあきらかでないが, Creech²⁹⁾ らは合成繊維布の化学的特性, ことに吸水性の相違と異物反応の発現との間に相関をみている。

器質化が各種材質とも心嚢内において最も良好であることは, 縫着固定部位の組織の個有器質化能よりむしろ死腔を残さず材質の固定が可能であるという解剖学的特長を重視したい。

本実験において器質化の完了は約2カ月を要するが, 被器質化合成繊維布は初期の目的に反し, 表面は粗雑で且つ癒痕様硬度を示し, 正常弁膜に近似した物理的性質を得ることが出来なかつた。

しかし肉芽組織により器質化されたものを血管内に移殖すれば, 器質化機転による変形が防止できると同時に選択的な血管内膜による被覆も充分期待できる。

2. 合成繊維布 (Teflon) と器質化合成繊維布の流血中における運命の比較

A) 挿入材質

① Teflon 布. (5×5mm)

② 器質化 Teflon 布. (5×5mm)

(腹腔内固定30日, 器質化完了 図(3)に組織像を示す)

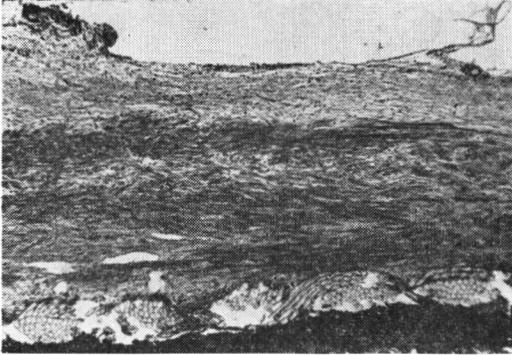


図3 血管内挿入に使用した器質化合成繊維布 (E.v.G. 40×)

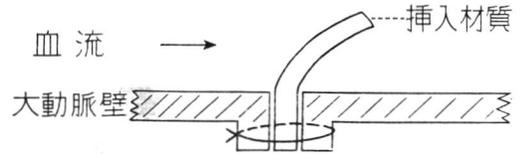


図4 諸種材質の実験犬腹部大動脈内縫着模型図

材質の挿入操作は左側腹部より extraretroperitoneal に腹部大動脈に到達した。材質の縫着部位は腎動脈分枝部より末梢で総腸骨動脈分枝部より中枢側である。この部分の腹部大動脈を横切開し被検体を挿入した。

縫合は絹糸を使用し血管縫合操作により同時に挿入材質の一端を縫合固定した(図4)。

手術はすべて無菌的に行ない術後化学療法は

B) 実験方法：雑種成犬(体重7~12kg)を使用し、麻酔は thiopental による静脈麻酔にて維持した。

表2 合成繊維布および器質化合成繊維布の流血中の運命(肉眼的観察所見)

術後経過日数	実験犬 No.	合成繊維布					実験犬 No.	器質化合成繊維布					備考
		挿入片の変化						挿入片の変化					
		① 血付	② 栓着	③ 変形	④ 内膜被覆	⑤ 癒着		① 血付	② 栓着	③ 変形	④ 内膜被覆	⑤ 癒着	
7	1	+	-	-	-	-	1*1)	+	-	-	-	-	*1)~4) 術後3~7日出血死
	2	+	-	-	-	-	2*2)	+	-	-	-	-	
							3*3)	+	-	-	-	-	
							4*4)	+	-	-	-	-	
							5	+	-	-	-	-	
							6	+	-	-	-	-	
							7	+	-	-	-	-	
							8	+	-	-	-	+	
							9*5)	+	-	-	-	-	
14	3	+	-	+	-	-	10	-	+	+	+	-	
	11	+	-	+	-	-	11	+	+	+	+	-	
							12	-	+	+	+	-	
							13	-	+	+	+	-	
							14	+	+	-	-	+	
21	4	-	+	+	+	-	15	-	+	+	+	-	
	5	-	+	+	+	-	16	-	+	+	+	-	
	6	-	+	+	+	-	17	-	+	+	+	-	
							18	-	+	+	+	-	
40	7	-	+	+	+	-	19	-	+	+	+	-	
	8	-	+	+	+	-	20	-	+	+	+	-	
	9	-	+	+	+	-							
50~60	10	-	+	+	+	-	21	-	+	+	+	-	
							22	-	+	+	+	-	

penicillin 40万単位, streptomycin 0.5g/day を4日間連続投与した. 血液凝固阻止剤は術中術後とも使用していない.

観察期間は挿入後最低7日から40日で観察は肉眼的および病理組織学的に屠殺または死亡せるものについて行なつた. 固定は10%ホルマリン溶液を用い, 染色は Haematoxylin-Eosin, Elastica van Gieson および Masson である.

C) 結果

① 肉眼的観察所見

合成繊維布および器質化合成繊維布を実験犬の腹部大動脈内に挿入し, 流血中の運命を肉眼的に観察した場合, 認められた所見として, 挿入物に対する血栓附着, 挿入物の変形, 動脈内膜による被覆, 血管壁との癒着, 血栓による血管内腔閉塞等である. 比較検討に便なるように一括表示すると表(2)の如くである.

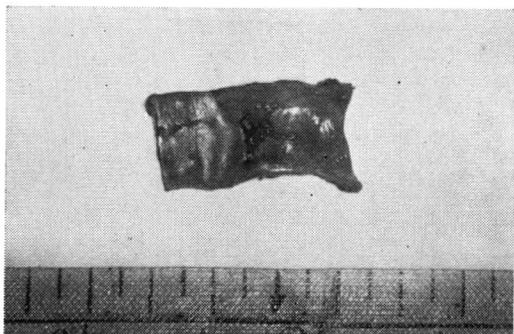


図5-1 Teflon 布, 挿入後7日
挿入 Teflon 布の表面に血栓附着をみる

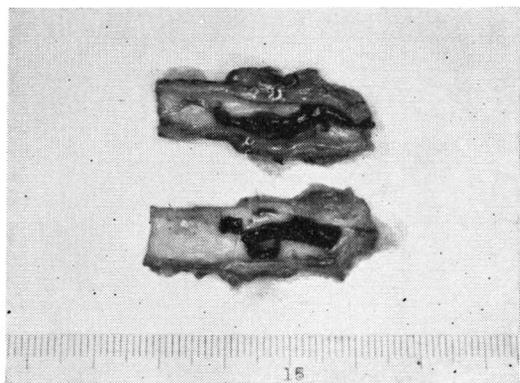


図5-2 器質化合成繊維布, 術後7日
挿入物の表面から辺縁に及ぶ血栓

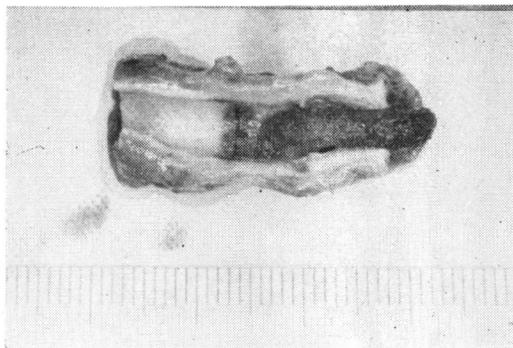


図6 器質化合成繊維布 術後7日
附着血栓により動脈内腔閉塞

血栓附着: 挿入7日例で両材質とも全例に認められるが, 材質の相異により若干附着傾向を異にする. すなわち合成繊維布では挿入物の表面にのみ局限して附着するに反し, 器質化合成繊維布では, 挿入物の表面に局限するのみならず, 辺縁にも有茎状に附着するなど, その附着傾向は様々である(図5-1.2).

また附着血栓の量も合成繊維布単獨挿入例に比してはるかに多く, 実験犬 No. 8, No. 14 では挿入物固定部位の末梢に血管内腔の完全閉塞にいたらしめる巨大血栓形成を認めた(図6).

実験犬 No. 1, No. 2, No. 3, No. 4 は器質化合成繊維布の縫着部位の血管壁の断裂による出血のため死亡したものであるが, その誘因は挿入物に附着した血栓のためとも推測できる.

挿入14日例にいたり, 挿入物表面の附着血栓に対し動脈内膜組織による被覆過程の進行が両材質ともほぼ同程度に認められ, 挿入21日以後では両



図7 器質化合成繊維布 術後14日
挿入物の縫着部に血栓遺残, 変形高度, 内膜被覆をみる

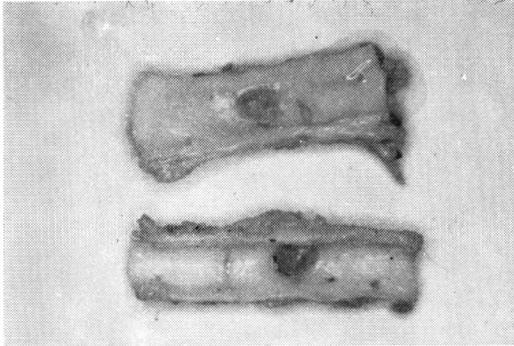


図8 器質化合成繊維布, 術後21日

挿入物は変形して一塊となり, その表面は内膜に被覆されて動脈壁内に埋没

材質とも全例に新鮮血栓の附着をみない。

挿入物の変形: 挿入14日例にて器質化合成繊維布では種々の程度に変形を全例に認めるが(図7), ことに5例中2例は挿入片が塊状になり, この傾向は経時的に増強し, 挿入後21日例, 40日

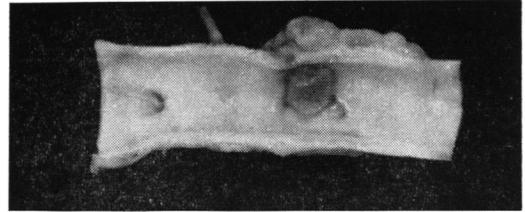


図9 Teflon 布 術後14日
附着血栓が内膜により被覆

例, 60日例では8例中全例が一塊となつて血管壁に埋没されるに到る(図8)。

合成繊維布では挿入14日例で, その形態は挿入当初とほぼ同様で(図9), 21日例にいたり, 挿入物の長軸方向に軽度の rolling 様の変形を認めるにとどまる。

血管壁との癒着: 合成繊維布を直接挿入した場合には, 14日例でまだ血管壁との癒着は認められ

表3 合成繊維布および器質化合成繊維布の流血中の運命(病理組織学的観察所見)

術後経過日数	実験犬 No.	合成繊維布				実験犬 No.	器質化合成繊維布						備考
		挿入片の変化					挿入片の変化						
		① 血栓附着	② 肉芽組織の侵入	③ 内膜被覆	④ 癒着		① 血栓附着	② 被覆組織の弛緩	③ 被覆組織の退行性変化	④ 肉芽組織の侵入	⑤ 内膜被覆	⑥ 癒着	
7	1	+	-	-	-	1	+	+	-	-	-		
	2	+	-	-	-	3	+	-	+	-	-		
						4	+	-	+	-	-		
						5	+	+	-	-	+		
						6	+	-	-	+	+		
						7	+	-	+	-	+		
						8	+	+	-	-	-		
	14	3	+	+	+	-	10	+	-	+	+	+	
11		+	+	+	-	11	-	+	-	+	+		
						12	+	+	-	-	±		
						13	+	+	+	-	±		
						14	+	+	-	+	+		
21		4	-	+	+	+	15	-	-	-	+	+	
	5	-	+	+	-	16	-	-	-	+	+		
	6	+	+	+	+	17	+	+	-	±	+		
						18	-	-	-	+	+		
	40	7	-	+	+	+	19	+	+	-	+	+	
8		-	+	+	+	20	-	-	-	±	+		
9		-	+	+	+								
50~60	10	-	+	+	+	21	-	-	-	+	+		
						22	-	-	-	+	+		



図10 Teflon 布 術後14日 (H.E. 40×)

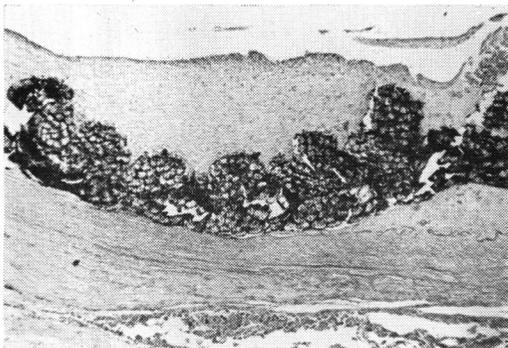


図11 動脈内固定 Teflon 布 術後54日 (H.E. 40×)

ず、21日例以後全例に血管壁との癒着の増強をみるに反し、器質化合成繊維布では、すでに挿入14日例にて5例中4例に血管壁との癒着の増強をみる。

小 括

実験犬の腹部大動脈内に挿入した合成繊維布および器質化合成繊維布の肉眼的観察所見、すなわち血栓附着、変形、動脈内膜組織による被覆、血管壁との癒着、血栓による血管内腔の閉塞等の所見を検討すると、血栓附着、変形、癒着等の所見は、器質化合成繊維布に比して直接合成繊維布を挿入した場合に、これらの傾向がきわめて少なく、血管壁よりの器質化機転の進行の面では材質的差異は認められない。

② 病理組織学的観察所見

実験犬の腹部大動脈内に挿入した合成繊維布および器質化合成繊維布の運命を病理組織学的見地から、時日を追い乍ら研究した。その概要を表(3)に示す。

合成繊維布は挿入7日後に2例共表面に血栓附着が認められるのみで、まだ縫着部の血管壁より肉芽組織の活動はみられない。14日例で肉芽組織が血管壁より増殖し、合成繊維布の表面に附着した血栓の表面から内部に向つて侵入移行をはじめると。

内被細胞による被覆は肉芽組織の侵入に引続いて、先ず合成繊維布の血管壁面に附着した血栓の被覆からはじまるが、まだ流血にさらされる面には、内被細胞に被覆されない部分も存在する(図10)。

この器質化の過程は21日、30日例で漸次進行して、挿入後40日例で、若干の幼弱結合細胞を含む繊維性結合組織、および内被細胞による合成繊維布の被覆は完了し、この所見は挿入後54日例の所見とも一致する(図11)。

したがつて腹部大動脈壁に縫着した合成繊維布の器質化は挿入後40日で完了することが判明した。

器質化合成繊維布を実験犬の腹部大動脈内に挿入した場合、挿入後7日例では、挿入物の表面にまず Fibringerinsel が7例中全例に形成される。附着血栓に対して挿入部大動脈壁より結合細胞が血栓内に増殖侵入して血栓の器質化が開始される。このため被覆組織自体は7例中6例に被覆結合組織の弛緩、硝子様変性を惹起する。

血管壁より肉芽組織による挿入片の被覆器質化は、7日以内例では7例中1例にとどまるが、14日例では5例中3例に認められる。

動脈内膜による挿入片の被覆は7日例では7例中1例のみであるが、14日例では5例中全例にみられる。しかし被覆進行の状況は血管壁よりの肉芽組織の進行よりもはるかに早期に発現する。

挿入後21日例にいたり血栓に対する被覆組織からの結合細胞の侵入による被覆組織の浮腫、膨化の所見は漸次減少し、4例中1例に残存するのみである。



図12 器質化合成繊維布 挿入後14日(Masson 40×)

また血管壁からの器質化機転は14日例に比して遂次進行し、器質化挿入片の被覆組織の肥厚硬化をみると同時に、14日例以後全例に認められる挿入片と動脈壁との癒着のため、該部大動脈壁のことに中膜層に退行変性と繊維化をみとめた。

小 括

器質化合成繊維布の挿入により惹起される血栓形成、および血管壁よりの器質化機転の進行は、合成繊維布を直接血管内に縫着を行なった場合とほぼ期を一つにするが、血栓形成、挿入片の変形、癒着等の発生は器質化合成繊維布に特に顕著である。

このため所期の目的とした選擇的な挿入物の内膜被覆が得られず、血栓処理の過程において、挿入片が動脈壁と癒着し、挿入当初の形態が失われるのみならず、当該動脈壁に退行性変性を生ぜしめるため、なお材質面の検討が必要である。

3. Latex の流血中の運命の検討

弁置換のために検討した生体組織、合成繊維布および器質化合成繊維布は、いずれも流血中において血栓形成、およびそれに附随する合併症を防止する効果の不良であることが前実験の結果明白となった。

血栓形成には種々の要因を考慮しなければならないが、ことに挿入物の表面の平滑性の果たす役

割を軽視できないことは、器質化合成繊維布に血栓附着傾向の大なる事実からも推測に難くない。

また現今米国で本症治療のために使用されている polyurethane silicone rubber 等は従来使用された材質に比し血栓附着傾向が少ないという²⁸⁾。この報告は生体組織と無関係な高分子材質にて合成繊維を被覆して、挿入物の表面に平滑性をあたえれば、血栓附着を阻止することが可能であることを示唆する。

しかしこれらの高分子材料は入手が非常に困難であるが、本邦にて容易に入手可能な弾性高分子材質として Latex がある。

Latex (過酸化合物加硫+脱蛋白) は国沢³⁰⁾らの研究によれば、物理的性質において silicone rubber にすぐれ、全身的に与える影響としての中毒作用、抗原抗体反応を血清のグロブリン分画の変化から検討するときわめて軽微であり、生体内に挿入する異物としては inert なものという。また凝血性をテストチューブ法にて比較検討した結果その優秀性が認められたという。

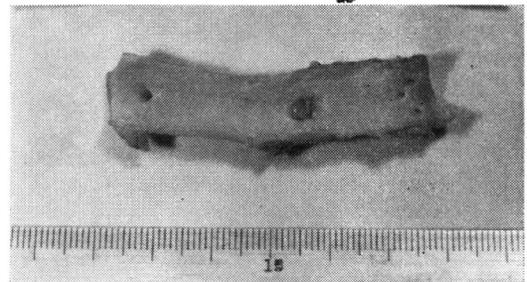


図13 Latex film 挿入後 113日 (変形, 癒着なし)

この材質を人工弁膜として臨床に応用するためには、動物実験にて流血中に浸漬した際の凝血性を再確認すると同時に、固定面においては、縫着部位の血管壁に生じる変化を病理組織学的に検討しなければならない。

著者は前実験と同様な方法で、Latex film を単獨に実験犬の血管内に挿入し、流血中の運命を肉眼的、病理組織学的に追究した。

- A) 実験動物 雑種成犬 11頭
- B) 観察期間 19日～ 113日
- C) 結 果

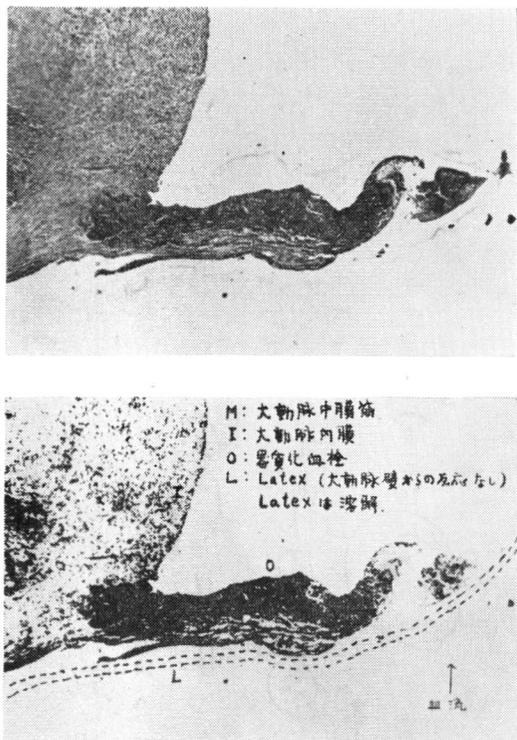


図14 Latex film 術後40日

1) 肉眼的観察所見

Latex film を実験犬の腹部大動脈内に縫着した場合、血栓附着傾向は合成繊維布に比してきわめて軽度で、その附着部位は挿入物の血管壁面に、11例中4例に認められるのみで流血にさらされる部分には全例に認められない。また合成繊維布に認められる癒着、変形等の経時的变化は本材質には認められず、挿入当初に比して著差をみない(図13)。

2) 病理組織学的観察所見

① 被挿入 Latex 片は標本作製時に溶解するためその所見は不明である。

② 血管壁の変化 Latex の縫着操作により全例に共通して認められる所見は、該部大動脈壁の断裂と Latex に隣接する組織の壊死、硝子化等の退行性変性および異物巨細胞を主とする組織球性の異物反応である。これらの所見は術後経過日数と関係なくほぼ同様であるため、挿入部大動脈壁の器質化過程の進行はきわめて微弱で、大動脈

壁の断裂の修復機転も殆んど起っていないことがわかった(図14)。

したがって日を経るにつれて該部大動脈壁の退行性変性、およびそれに伴う大動脈瘤形成は当然予測される。

小 括

以上の実験から合成繊維布、および器質化合成繊維布は挿入物の表面に血栓形成を惹起し、附着血栓をも含めた器質化機転が血管壁より進行するため挿入物の可動性は経時的に消失し、遂には血管壁内に埋没される。他方 Latex を単獨に挿入したときは挿入物の流血にさらされる部分には血栓附着がなく、形態、屈曲性も挿入当初に近似した状態を保持し得るが、縫合固定部位の血管壁の修復機転の進行をみないため、人工弁膜材質として Latex を使用するにあたっては固定面の検討が必要である。

4. Latex coating teflon の流血中の運命の検討

弁置換に良好な成績を得るためには挿入物の流血中における物理的性質の恒常性と固定面の安定性が不可欠な条件である。Latex film の単獨挿入では血栓附着が少ないとはいえ血管壁の固定面

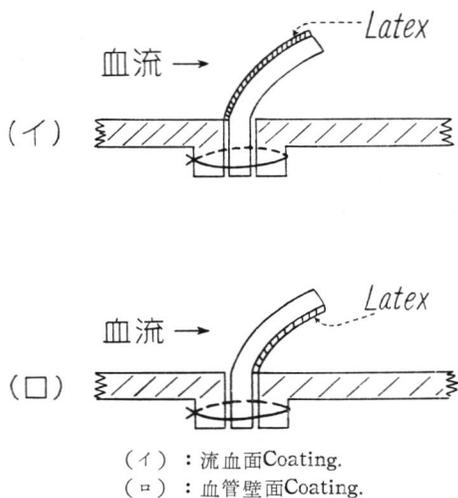


図 15

に器質化による補強が得られない欠陥は否めない。この欠陥を Teflon 布の被器質化能で補足するため(図15)に示す材質を試作し流血中の運命の検討に供した。実験方法は前述の方法と同様で

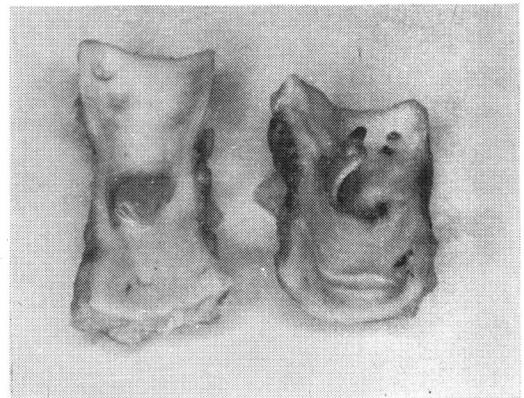
表4 Latex coating teflon の流血中の運命 (肉眼的観察所見)

術後経過日数	実験犬 No.	挿入片の変化										備考
		Latex 面					Teflon 面					
		① 血栓附着	② 変形	③ 内被膜覆	④ 癒着	⑤ 血管閉塞	① 血栓附着	② 変形	③ 内被膜覆	④ 癒着	⑤ 血管閉塞	
7	1	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	*1)~4)血管壁面に Latex coating を施こす
	2*1)	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	
14	3*2)	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	
	4*3)	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	
	5	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	
	6	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	
21	7	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	
	8	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	
	9	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	
	10	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	
40	11*4)	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
	12	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	

あり、その結果の概要を表(4)に示す。

結果

挿入物の Latex 面では血栓附着が12例中全例に殆んど認められず、血管壁との癒着もおこらず(実験犬 No.2, 3, 4, 11,)肉眼的にはほぼ挿入時と変化のない性状を示しており(図16-1, 2),組織学的にも挿入14日以上を経過したものに大動脈内膜組織のうすい被覆が Latex の表面に及んでおり、前述の方法(器質化合成繊維布)に比して可動性の点において、組織と親和性がきわめて優秀な成績が得られた(図17)。しかもこの場合挿入部大動脈壁では、肉芽組織形成から器質化への過程が進行しており、この点に関しては Latex



左：血管壁面 Teflon のため癒着
右： " Latex 癒着なし

図16-2 Latex coating teflon 挿入後 40日

単獨挿入の場合の欠陥を充分補足することが可能であった。一方 Teflon 面では前記の実験の場合とほぼ同様に血栓附着、および血管壁面との癒着等が高率に認められ、同一標本においても Latex 面とは著しい対照を示した。

小括

以上の結果から Latex coating teflon は non latex coating teflon および器質化合成繊維布の血栓形成、血管壁への癒着、およびそれらの結果としての厚い結合織性繊維被覆による人工弁可動性の減退ないし消失という最大の欠陥を充分除去

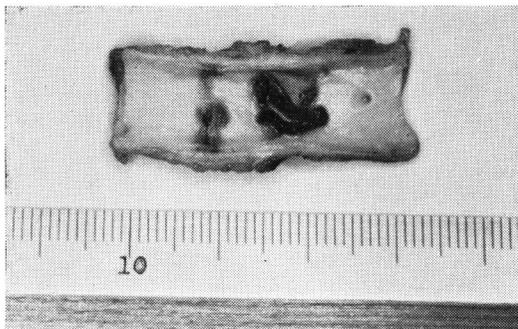


図16-1 Letex coating teflon 挿入後7日
Teflon 面へのみ血栓をみる

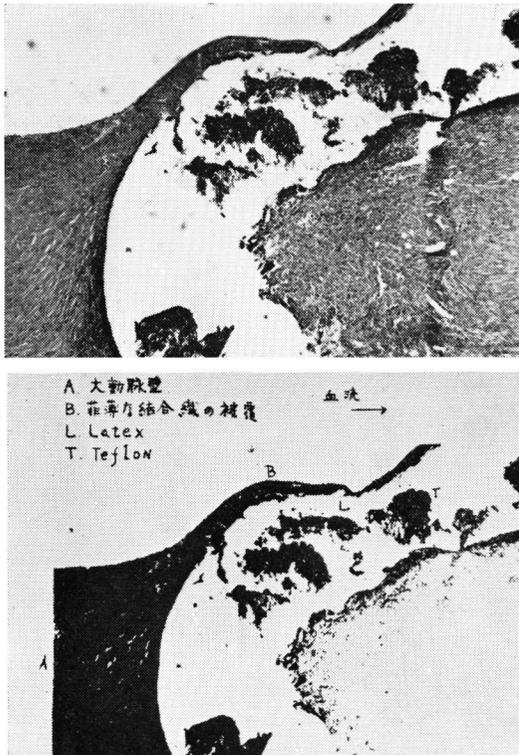


図17 Latex coating teflon 挿出後40日
(Masson 40×)

し得る効果を確認した。一方、Latex 単獨挿入の欠陥たる動脈壁断端への Latex 片の器質化機転の欠如という欠陥をも充分補足し得る成果をあげ得た。

III. 考 察

大動脈弁閉鎖不全症に対する外科治療としての人工弁挿入移植に種々の困難な問題があることについては、すでに幾多の実験的臨床的報告にみられるところである。

現在までに諸家により実験的に検討され臨床面に使用されて来た本症治療のための材質は、自家組織片を利用する面では Lam¹²⁾, Bailey²¹⁾ らの心外膜片および大動脈壁、松田らの外臓動静脈片²⁷⁾、木本らのアルコール内保存固定同種他家外臓動脈、および肺動脈弁膜等¹⁴⁾の移植がある。

また人工弁膜として合成繊維布を利用する面では Bahnson¹⁸⁾, Hufnagel¹⁹⁾, Kay¹⁷⁾, McGoon²²⁾ および Muller¹⁵⁾ らによつて作製された人工弁に

使用されている材質に Teflon がある。

その他この面に使用された高分子材料にアクリル合成樹脂⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾, polyethylene, polyurethane, および silicone rubber 等がある。

これらの材質により作製された人工弁および補綴の目的で使用される自家組織片が流血中に固定、又は浸漬されることにより発生する血栓形成は、挿入材質の物理化学的特性および挿入物による血流速度、血流の状態の変化が血液凝固因子の活性に影響を与えた結果と推定される。

弁置換、補綴のために広く使用される Teflon は、表面の物理化学的性質の面で正常弁膜或いは正常血管内膜との間に著差を認め得ず、布のあみ目の中に血液の有形成分が沈着して血栓附着を誘発する。

教室の松田²⁷⁾, Bailey²⁵⁾ らは挿入物の物理化学的特性が正常弁膜に最も近似した自家外臓動静脈片を心臓内に挿入し、また異物反応および物理的特性の近似の意味において Lam¹²⁾ Bailey²¹⁾ らは心外膜弁、自家大動脈片を使用し、著者も合成繊維布を生体組織にて被覆した材質を作製して流血中の運命を検討したが、所期の目的である血栓附着を防止することができなかつた。

これらの報告および実験結果は、挿入物に対する血栓附着が挿入物の表面の物理化学的特性の血液凝固因子の活性に及ぼす影響ばかりでなく、挿入物による血流速度、血流様式の変化も重要視しなければならない。

血栓形成の誘因としての血流速度、血流様式の変化は、挿入物の血管内における形態に強く影響されることは当然である。

現今、臨床に使用されている高分子材料にて作製された人工弁、人工弁膜はそれぞれの材質の機能面における物理的特性が、心臓の搏動に伴う血行力学的変動に即応して逆流阻止効果を發揮できるよう形態面に反映させてある。

したがつて正常大動脈弁とは Muller¹⁵⁾¹⁶⁾, McGoon²²⁾, Hufnagel⁷⁾⁸⁾, Harken⁹⁾, Starr²⁰⁾, Lillehei²⁵⁾ らの人工弁は弁の形態面に著しい相違があり、それに伴う血流の変化は当然予測される。

血栓附着の条件として Aschoff らは挿入物に

よる血流の変化，ことに渦流をその要因として提唱し，また渦流に伴う軸流と縁流における血液の有形成分の分布の変化，縫合固定操作に伴う血管内膜の炎症，機械的損傷も重視しなければならない。

諸家により作製された人工弁は，渦流を誘発する要因を含んでいると思われるが，臨床例において血栓附着が比較的少ないのは弁の作動性が良好なためであろう。

著者が実験的に挿入した材質に血栓附着傾向の大なることは腹部大動脈内に固定したため，挿入物は常時最低血圧により血管壁に向つて圧迫され，その可動性は脈圧に規制されたためであろう。

Latex にて流血面に血栓を全例にみとめず，血管壁面に限局して血栓をみとめ，また人工弁においても，正常弁膜のバルサルバ洞に相当する部分に血栓形成を高率にみるという諸家の報告からも，渦流による血流速度の緩徐化は血栓形成の重要な因子と考えられる。

附着血栓を含めた心臓および血管内挿入物に対する肉芽組織による器質化は，経時的に挿入物の硬化，変形，癒着等を惹起し，挿入弁の機能低下ないし消失のため再手術を余儀なくされている。

著者が実験的に挿入した合成繊維布に対して，挿入14日以後に，大動脈壁よりの器質化機転の進行による変形，癒着，硬化等の所見は経時的に増強し，40日後に完全に血管壁内に埋没されるに至った。

Bailey²⁶⁾，松田²⁰⁾らの試みた自家組織片が流血中において退行性変性におちいり，また器質化合成繊維布も，ほぼ同様の運命をたどり，血管壁よりの器質化機転の進行は合成繊維布の単獨挿入の場合と同様であつた。

他方，Latex film の単獨挿入例では術後40日を経ても挿入部大動脈壁の器質化による修復機転の進行が認められない。

弁膜の置換，移植に成功するためには，材質の縫合固定部位のみ限局的に器質化により補強され，逆流阻止に作動する部分は血栓附着および器質化による二次的变化をみない材質が不可欠であ

るため合成繊維布と Latex の長所を兼備する材質が適切である。

Kolff²³⁾，Akutsu²⁴⁾，Hufnagel¹⁹⁾，Kay¹⁷⁾ らも同様の目的で polyurethane, silicone rubber 等の高分子材料で Teflon の表面を被覆することにより血栓附着ならびに器質化による変化を，合成繊維布単獨挿入に比して改善し得たという。

この事実は挿入物の表面の吸水性，平滑性の面を検討すれば血栓附着に対する予防の可能性を示唆しよう。

著者は本邦にて入手可能な Latex にて Teflon 布を被覆し流血中の運命を検討した結果，血栓形成，血管壁への癒着，およびそれらの結果としての厚い結合組織繊維被覆による人工弁可動性の減退ないし消失という最大の欠陥を充分除去し得る効果をみた。また Latex 単獨挿入の欠陥たる動脈壁断端への Latex 片の器質化の欠如という欠陥をも充分補いうる成績をあげた。

実験犬を使用して合成繊維布，器質化合成繊維布，Latex film および Latex coating teflon の流血中の運命を検討した結果，著者は，Latex coating teflon が臨床に応用するに価値ある人工弁膜材質であると確信する。

IV. 結 論

① 大動脈弁閉鎖不全症に対する外科治療として，病的弁膜の置換，補綴のために心臓内に挿入する材質として4種，すなわち合成繊維布，器質化合成繊維布，Latex film および Latex coating teflon について流血中の運命を検討した。

② 合成繊維布および器質化合成繊維布を，実験犬の腹部大動脈内に挿入すると，血栓附着，挿入物の変形，癒着等の傾向は，器質化合成繊維布挿入例に顯著であり，組織学的には挿入物に対する血管壁よりの器質化機転の進行状態は両者の間に著差をみない。

③ Latex film (加酸化物加硫+脱蛋白処理) は前2者に比して血栓附着傾向は少なく，その附着部位は挿入物の血管壁面に限局され，流血にさらされる部分には認められない。

しかし本材質は固定面において術後経過時間に關係なく，固定部位の血管壁の器質化機転の進行

をみない。

④ Latex coating teflon は、Latex 面の変化、ことに血栓附着は12例中全例になく、また変形癒着の傾向も Teflon 面に比して軽度である。

また本材質は固定面においても、挿入14日例以後の例に、血管壁の肉芽組織の発育および器質化機転の順調な進行をみとめ、この点についても Latex film 単獨挿入の欠点を補足し得る結果を得た。

⑤ 雑種成犬75頭を使用して合成繊維布、器質化合成繊維布、Latex, Latex coating teflon の流血中の運命を検討した結果、Latex coating teflon が臨床に応用するに値ある人工弁膜の材質であることを認めた。

稿を終るに臨み、終始御指導御鞭撻を賜わった恩師 榊原 任教授に深甚なる謝意を表します。また病理組織学的指点につき御指導を賜わった 病理学教室松本武四郎教授、武石 詢助教授、平山 章講師、御協力頂いた 外科医局員一同に厚く感謝します。

(本論文の要旨は第15, 16回日本胸部外科学会総会にて発表した。)

参考文献

- 1) **Campbell, J.M.:** An artificial aortic valve. Preliminary report. *J. Thor. Surg.* **19** 312 (1950)
- 2) **Bailey, C.P. et al.:** The surgical correction of aortic regurgitation. *Arch. Surg.* **80** 24 (1960)
- 3) **Bailey, C.P. et al.:** The surgical correction of aortic regurgitation. Bicuspid conversion. *Am. J. Cardiol.* **36** (1959)
- 4) **Garamella, J.J.:** The surgical treatment of aortic insufficiency by conversion of tricuspid aortic valve to a bicuspid valve. *J. Thor. Surg.* **37** 177 (1959)
- 5) **Hurwitt, E.S. et al.:** Plication of the aortic ring in correction of aortic insufficiency. *J. Thor. Cardio. Surg.* **39** 654 (1960)
- 6) **Starzel, T.E. et al.:** A technique for bicuspidalization of the aortic valve. *J. Thor. Surg.* **38** 262 (1959)
- 7) **Hufnagel, C.A. et al.:** Surgical correction of aortic insufficiency. *Surg.* **38** 673 (1954)
- 8) **Hufnagel, C.A. et al.:** Experience with new type of aortic valvular prostheses. *Ann. Surg.* **147** 636 (1958)
- 9) **Harken, D.E. et al.:** Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J. Thor. Surg.* **40** 749 (1960)
- 10) **Lord, J.W. et al.:** False aneurysms of aorta following insertion of plastic valve for aortic insufficiency. *Surg.* **38** 593 (1955)
- 11) **Stohlman, F. Jr.:** Hemolytic syndrome following the insertion of Lucite ball valve prostheses into the cardiovascular system. *Circulation* **13** 586 (1956)
- 12) **Lam, C.R.:** An experimental study of aortic valve homograft. *S.G.O.* **94** 129 (1952)
- 13) **Murray, G. et al.:** Homologous aortic valve segment transplants as a surgical treatment for aortic and mitral insufficiency. *Angiology* **7** 466 (1956)
- 14) **Litwak, R.S. et al.:** Surgical approach for stenotic lesion of semilunar valves by excision and cusp replacement under direct vision. *J. Thor. Surg.* **24** 165 (1952)
- 15) **Muller, W.H. et al.:** Surgical relief of aortic insufficiency by direct operation on the aortic valve. *Circulation* **21** 587 (1960)
- 16) **Muller, W.H. et al.:** Subcoronary prosthetic replacement of aortic valve. Prosthetic valves for cardiac surgery. *C.C. Thomas* 493 (1961)
- 17) **Kay, E.B. et al.:** Correction of aortic regurgitation using plastic valves. *J.A.M.A.* **176** 1077 (1961)
- 18) **Bahnson, H.J. et al.:** Cusp replacement and coronary artery perfusion in open operation on the aortic valve. *Ann. Surg.* **152** 494 (1960)
- 19) **Hufnagel, C.A. et al.:** The direct approach for the correction of aortic insufficiency. *J.A.M.A.* **178** 275 (1961)
- 20) **Starr, A. et al.:** Mitral replacement. Shielded ball valve prostheses. *J. Thor. Cardio. Surg.* **24** 673 (1961)
- 21) 長谷健一: 大動脈弁閉塞不全症に対する人工弁膜の研究. 第7回日本胸部外科学会総会(昭和29)
- 22) **McGoon, D.C. et al.:** Prosthetic reconstruction of aortic valve. *Proc. Mayo Clin.* **36** 88 (1961)
- 23) **Kolff, W.J.:** Testing of artificial heart valve. *J. Appl. Physiol.* **14** 476 (1959)
- 24) **Akutsu, T. et al.:** Monocusp aortic valvular prostheses in dog. *Am. Heart J.* **61** 719 (1960)
- 25) **Lillehei, C.W. et al.:** Aortic valve reconstruction and replacement by total valve prostheses. Prosthetic valves for cardiac surgery. *Proc. Mayo Clin.* **36** 527 (1961)

- 26) **Bailey, C.P. et al.:** Surgical correction of mitral insufficiency by the use of pericardial graft. *J. Thor. Surg.* **28** 551 (1954)
- 27) 松田孝雄: 各種組織片の心臓内挿入に関する実験的研究. *東女医大誌* **28** 606 (1958)
- 28) **Kolff, W.J.:** Problem of thrombus formation on artificial heart valve. From the *Cleveland Clin.* (1961)
- 29) **Creech, O. et al.:** Vascular prostheses. Report of the committee for the study of vascular prostheses of the society for vascular surgery. *Surg.* **41** 62 (1957)
- 30) 国沢新太郎・他: 最近の医療とコム. *医用電子と生体工学* **1** 107 (1963)
- 31) **Zimmerman, J. et al.:** Surgery for aortic insufficiency. *Cardiac Surg.* **117** (1960)
-