

遊離皮弁用小口径人工血管の開発

課題番号 10671688

平成 10 年度～平成 11 年度科学研究費補助金(基盤研究 (C) (2) 研究成果報告書



平成 12 年 3 月

研究代表者 野崎幹弘
(東京女子医科大学医学部教授)

は し が き

研究組織

- 研究代表者 : 野崎幹弘 (東京女子医科大学医学部教授)
研究分担者 : 寺田伸一 (東京女子医科大学医学部助手)
研究分担者 : 片平次郎 (東京女子医科大学医学部助手)

研究経費

平成 10 年度	1,000 千円
平成 11 年度	800 千円
計	1,800 千円

研究発表

(1) 学会誌

Shinichi Terada, Ken Suzuki, Motohiro Nozaki, Teruo Okano, Kenji Sasaki.
Experimental study of ectopic free tissue transfer of rabbit epigastric flap
using small-caliber vascular grafts. *Journal of Biomedical Material Research*.
45, 28-35, 1999

(2) 口頭発表

片平次郎、根岸直樹、佐々木健司、野崎幹弘。減圧浸透法を用いた凍結保存の
実験的研究 - 凍結保存血管の Compliance の検討 -。第7回日本形成外科学会基
礎学術集会。高松。1998年3月

研究成果

【 緒 言 】

頭頸部悪性腫瘍を主体に、癌腫切除後の再建方法が患者のQOL向上のために熟慮されるようになった。再建法としては遊離組織移植術が適応されることが多い¹⁾。

本術式を安全に行うためには手術用顕微鏡という特殊な器具だけでなく、顕微鏡下で微小な血管を吻合するという熟練を要する技能も必須である。このため、遊離組織移植術を行いうる施設が限定されていることが現状であろう。そこで、顕微鏡を用いなくても遊離組織移植術が可能になれば、顕微鏡を持たない施設や顕微鏡を操作できる術者がいない場合でも、本術式を施行できる可能性があり、再建外科の適応を拡大することができる。このために著者らは生体血管に内挿できる小口径人工血管であれば、顕微鏡を用いない遊離組織移植術も可能になると考えた。

しかし、人工血管を遊離組織移植術に応用する際には、皮膚や皮下組織、筋膜、筋肉等で構成される遊離組織移植片を養う血管茎が極めて細い点や血流量が微量である点など問

題点が多い。

このような血行条件下で人工血管の開存性を維持するためには、抗血小板作用と抗凝固作用を相備えた材料が最適であると指摘されている^{1,2)}。そこで、著者らは抗血栓性材料^{2,6), 2,7)}をコーティングした小口径人工血管を開発すると共に、これらを用いた新たな遊離組織移植モデルを作成し、人工血管の血行動態に与える影響とその開存性および遊離組織移植の可能性に関して検討したので報告する。

【方法】

(1) 基材

チューブ基材としてポリウレタン（東亜合成製）を使用し、押し出し成形で、内径1.4 mm、外径2.1 mm、長さ15 mmの小口径人工血管を作成した。人工血管両断端は有機溶媒で角を溶かし、丸みを帯びるように加工した。

(2) HEMA - Styreneブロック共重合体 / アルガトロバンコーティング

抗トロンピン作用を有し、有機溶媒に易溶

11) であるアルガトロバン (三菱化学製) 19) をウレタン溶液に溶解し、チューブ内面をコーティングした。さらに、抗血小板作用 1) 2) 3) 4) 5) を有する HEMA (2-hydroxyethyl methacrylate) - Styrene ブロック共重合体 (テルモ製、以下 HS と略記) 溶液 20) 21) を作成し、同様にチューブ内面にコーティングした。このようにしてアルガトロバンを徐放し、チューブ内面を HS で被覆された小口径人工血管を作成した 26)。

(3) 移植モデル

家兎の下腹壁皮弁を腹腔内へ移植する異所性遊離組織移植モデルを開発した。

体重 3 kg 前後の日本在来白色家兎を用いた。手術前日は絶食とした。atropin sulfate の筋注 (0.5 mg/kg) による前処置後、pentobarbital sodium による静脈麻酔 (25 mg/kg) を行った。背位固定器に保持後、腹部と鼠径部を剃毛した。

1% lidocaine を局注した後、右鼠径部に切開を加え、浅下腹壁動静脈を血管茎とし、

それらを分枝させる大腿動静脈を含めた6×3cm大の腹壁皮弁を *panniculus carnosus* 下で挙上した。浅下腹壁動静脈の分岐部より末梢で大腿動静脈を結紮した後、その中枢に小口径人工血管を動静脈双方に挿入した。人工血管と生体血管は血管外膜側より4-0絹糸で結紮固定を1回行った。その後、腹壁皮弁を血管茎および人工血管と共に完全に遊離した (Fig. 2)。

腹部正中切開で開腹し、左腎動静脈を露出し、中枢側をブルドック鉗子でクランプした。その後、先の下腹壁皮弁を腹腔内へ移動し、大腿動静脈に挿入してある小口径人工血管を腎動静脈にそれぞれ挿入し、4-0絹糸で結紮固定を行った。直ちに腎動静脈のクランプを開放し、皮弁の血流を再開させた。その際、左腎臓は摘出した。また、対照として皮弁に隣接した *panniculus carnosus* を含む皮膚 (2×3cm大) を採取し、後腹膜上に移植した。

本実験では腹直筋と皮膚を2層に縫合し、閉腹した。また、鼠径部の皮膚欠損部は縫縮

した。

初期血栓形成を回避するために、人工血管挿入直前に経静脈的な heparin (100 U/kg) の全身投与と heparin 加生理食塩水の局所洗浄を行った。

(3) 実験方法

上記のような異所性遊離組織移植モデルを用いて小口径人工血管の開存性を検討した。予備実験として人工血管が皮弁の血行動態に与える影響およびコーティング人工血管とコーティングしていない人工血管の急性期での開存性を検討した。さらに本実験として移植1週間後での皮弁の生着と人工血管の開存性を病理組織学的に検索した。

a) 予備実験

下腹壁皮弁の血管茎である大腿動静脈の血圧と血流量および皮弁皮膚血流量をそれぞれ経時的に計測し、小口径人工血管の皮弁の血行動態に対する影響および開存性を検討した。実験時間は皮弁の血流を再開してから3時間とした。実験群として非コーティング群4羽(使用した人工血管は合計8本)およびHS

／アルガトロバンコーティング群（以下コーティング群と略記）3羽（合計6本）に分けた。

なお、本来ならば血流の有無で人工血管の開存性を判断すべきであるが、超音波血流計で求められた血流量は、極めて微量で信頼性に乏しいため、血圧の変化で人工血管の開存性を検討した。

また、長時間の開腹による体温の低下を防ぐために、atage warmer（Kitazato製）を用いた。

i) 動静脈圧測定

下腹壁皮弁の大腿動静脈末梢にそれぞれ24G留置針を挿入固定した後、血圧トランスデューサ（P23XL、日本光電製）を接続した。動脈圧および静脈圧の変化を、皮弁の移動前で血管茎の切離前、および腹腔内移植完了後に測定した。動脈圧は10秒間の収縮期圧および拡張期圧、脈圧の平均値を求めた。静脈圧は10秒間の平均値を求めた。

ii) 動脈血流量測定

超音波トランジットタイム血流計

(Transonic T106X および RB タイプ
2mm プローブ、Transonic 社製) を用いた。
腹腔内で下腹壁皮弁挙上前後と腹腔内へ移植
した直後の大腿動脈の血流量を測定し、10秒
間の平均値を求めた。

iii) 皮膚血流量測定

laser doppler perfusion
monitor (PeriFlux PF3、Perimed
社製) を用いた。無処置の右鼠径部および挙
上直後の下腹壁皮弁、腹腔内で血流再開後の
下腹壁皮弁、対照皮膚をそれぞれ10秒間測
定し、平均値を求めた。

b) 本実験

小口径人工血管を用いた異所性遊離組織移
植術後1週間での皮弁の生着と人工血管の開
存性を検討した。

17羽の家兎を使用し、コーティング人工血
管を大腿動静脈各々に挿し、合計で34本の
人工血管を使用した。1週間後再開腹し、後
腹膜上に移植した下腹壁皮弁の生着および人
工血管の開存性を検索した。

初期血栓形成を回避するため、術中の

heparin 投与だけでなく、術直後に beraprost sodium 20 μ g の経口投与 (300 ml 蒸留水に溶解) も一回行った。

i) 動脈血流量測定

予備実験と同様であり、移植直後および移植後1週間の腹壁皮弁の血管茎の動脈血流量を測定した。

ii) 皮膚血流量測定

予備実験と同様であり、移植直後および移植後1週間の腹腔内の下腹壁皮弁皮膚および対照とした全層皮膚を測定した。

iii) 肉眼的観察 (人工血管および皮弁)

血流量測定後に、下腹壁皮弁表面に小切開を加え、皮下からの出血を観察した。また、人工血管を中央で離断し、出血と血栓の有無を肉眼的に確認した。

iv) 病理組織学的検討

下腹壁皮弁および縦切した血管茎はホルマリンで、人工血管は縦切後、グルタールアルデヒドで固定した。

① 人工血管

走査型電子顕微鏡 (JSM-5300LV、日本

電子製、以下SEMと略記)を用いて、開存した小口径人工血管の内腔表面に付着した血小板の形態を観察した。

② 生体血管

Fontana-Masson染色で血管断面を光顕的に観察するだけでなく、SEMを用いて、生体血管の内腔表面で、吻合部近傍の内皮細胞の形態を観察した。

③ 皮膚軟部組織

腹腔内へ移植した下腹壁皮弁および対照とした鼠径部皮膚を摘出し、Fontana-Masson染色で光顕的に観察した。

(5) データおよび統計処理

血圧および血流量の実測データはPOLYGRAPH SYSTEM (日本光電製) で記録した。実験終了後、記録用紙をスキャナー (GT9000、EPSON製) でパーソナルコンピュータ (Macintosh Powerbook 550c、Apple Computer製) に300dpiで取り込み、Adobe Photoshop 3.0Jで二値化処理を行った。こうしてできたグラフ画像をData Thief

(アナログデータをデジタル化するフリーソフトウェア、Huyser, K. & van der Laan, J作)で数値化し、StatView J-4.11 (Abacus Concepts製)で統計処理を行った。

予備実験での人工血管の開存性はFisher直接確率法で検定し、危険率5%未満で有意差があると判定した。

経時的な循環動態の比較検討はunpaired student t検定で行い、危険率5%未満で有意差があると判定した。

【結果】

a) 予備実験

i) 動静脈圧測定

コーティング人工血管も非コーティング人工血管も形態的には同一であるので、人工血管挿入前後の血圧の変化は両者を併せて解析した。

下腹壁皮弁挙上後で、血管茎である大腿動静脈に人工血管を挿入する直前の血圧は動脈圧が $147.8 \pm 23.3 / 102.8 \pm 14.6$ (収縮期 / 拡張期, mmHg, $n = 7$)であった。静

脈圧は 6.6 ± 2.3 (mmHg, $n = 7$) であった。

人工血管を挿入し、腹腔内へ移植した後では

動脈圧が $109.8 \pm 24.9 / 83.0 \pm 14.7$

(収縮期 / 拡張期, mmHg) であった。静脈

圧は 5.6 ± 2.3 mmHg であった。動静脈圧共

に低下する傾向を認めた。また、動脈では脈

圧が 45.0 ± 8.9 mmHg から $26.8 \pm$

11.6 mmHg へ有意に減少した。

人工血管の開存性に関しては、非コーティング人工血管群の動脈側では、3時間以内に脈圧が次第に減少し、急速な動脈圧の低下が4例全例に認められた。動脈側人工血管は全例閉塞し、平均開存時間は 129 ± 54 分であった。

一方、静脈側では次第に静脈圧が上昇し、動脈側より早期に閉塞した人工血管が1例認められた。開存時間は68分であった。その他は実験時間中、静脈圧はほぼ一定で、開存していた。

一方、コーティング群では実験時間中、動脈圧、静脈圧ともに大きな変化は観察されず、動静脈側双方とも人工血管は全例開存した。

以上より、動脈側ではコーティング群の方

が非コーティンダ群より有意に優れた開存性を示した。静脈側では有意差は認められなかった。

ii) 動脈血流量測定

皮弁挙上直後の動脈血流量は $2.0 \pm 0.7 \text{ ml/min}$ 、腹腔内移植後は $2.3 \pm 1.3 \text{ ml/min}$ であり、ほぼ同量の血流量が保たれた。

iii) 皮膚血流量測定

無処置の鼠径部皮膚では 21.2 ± 3.7 (Periflux 値) であった。下腹壁皮弁作成直後には 20.7 ± 5.9 となり、皮弁血管茎を結紮後、皮弁を遊離した際には 9.7 ± 4.4 に減少した。腹腔内に皮弁を移動した後、人工血管を挿入し、血流を再開した際には 23.0 ± 5.0 に回復した。一方、対照皮膚は 6.4 ± 2.2 と有意に低値であった。

(2) 本実験

下腹壁皮弁の生着および人工血管の開存の成績は Table 1 のごとくであった。尚、表中の括弧内の番号は人工血管に関連する他の実験で使用された家兎を含めた総数を表す。実

験期間中、血腫や感染で失った例は認められなかった。

i) 動脈血流量測定

初回手術時、皮弁の動脈血流量は $1.6 \pm 0.6 \text{ ml/min}$ であった。1週間後で皮弁が生存し、動脈が開存していた場合、その血流量は $2.2 \pm 2.6 \text{ ml/min}$ であり、移植直後との有意差は認められなかった。

ii) 皮膚血流量測定

初回手術時、腹腔内に皮弁を移動後人工血管を挿入し、血流を再開した際には 25.6 ± 4.1 であった。対照とした全層皮膚は 10.3 ± 1.3 と有意に低値を示した。

1週間後皮弁が生存した場合には、対照は 8.0 ± 1.9 と低値であったのに対して、皮弁では 19.4 ± 5.3 と有意に高値を示した。皮弁が壊死となった場合には、対照が 5.8 ± 1.8 であったのに対して、皮弁では 3.7 ± 0.3 を示した。

iii) 肉眼的観察

① 下腹壁皮弁

腹腔内移植1週間後、17例中11例(65%)

で皮弁切開創より肉眼的に出血が認められた。そのうち5例(29%)は明らかな動脈性出血を認めたが、6例(35%)はoozing程度の軽微な出血に過ぎなかった。出血を認めなかった6例(35%)中2例(12%)は鬱血壊死に陥り、その他4例(24%)は虚血壊死を呈した。一方、対照とした全層皮膚はいずれも硬化し、切開創から出血は認められなかった。

② 人工血管

皮弁から出血が認められた11例のうち、動静脈とも人工血管が開存していたのは3例であった。動脈側人工血管のみ開存していたのが2例であった。動静脈とも閉塞していたのが6例であった。

皮弁が壊死となった6例中2例では動脈側人工血管内腔に血栓は認められず、人工血管は開存していた。

i v) 病理組織学的検討

① 人工血管

開存した人工血管内腔表面には内皮細胞は認められず、比較的少数の血小板と顆粒球が認められた。いずれも血小板形態はほぼ球形

に保たれ、偽足の形成は軽度であった。

② 生体血管

光顕では人工血管との接触部に内膜の肥厚が認められた。S E Mでは人工血管との接触部近傍で内膜の隆起を一部に認め、内皮細胞の紡錘形の形態が円形に変形している所見が認められた。

③ 下腹壁皮弁

切開創より動脈性出血を認め、動静脈ともに人工血管が開存していた場合 (No. 82, 83, 105)、皮弁の皮下組織の浮腫および炎症細胞浸潤は軽度であり、*panniculus carnosus*の筋線維は均一に保たれていた。

皮弁切開創より動脈性出血を認めた皮弁 (No. 51, 75) で、動脈側のみ人工血管が開存した場合、浮腫が認められたが、炎症細胞浸潤は軽度で、筋線維内の血管内に赤血球が認められた。

皮弁切開創より *oozing* を認めた皮弁で、動静脈ともに人工血管が閉塞していた場合 (No. 79, 93, 103, 108, 110)、浮腫と筋線維の不均一化が中等度認められるもの

の、血管内に赤血球が認められた。

壊死に陥った皮弁と対照の皮下組織は浮腫および炎症細胞浸潤が高度で、
panniculus carnosusの筋線維は大小
不同で、好酸性変性に陥っていた。

【考察】

(1) 人工血管の抗血栓性

人工血管の抗血栓性材料は3群に分類される。① expanded

polytetrafluoroethylene (EPTFE)

などの偽内膜形成型、②ヘパリン化親水性材料のような凝固因子の活性を抑制することによる血栓形成抑制型、③ウロキナーゼ固定化ポリマーのような血栓溶解型である。

偽内膜形成型のEPTFEでは埋め込み初期に血栓膜を生じるため、静脈系や内径4mm以下の小動脈ではその開存性に限界がある。Ganskeらは家兎大腿動脈（鼠径皮弁を伴う場合を含む）あるいは内頸動脈にEPTFE（内径1mm、長さ5-10mm）を間置したが、15羽全例24-48時間以内に閉塞し、その内腔表面には血小板などを伴ったフィブリンの

沈着が認められたと報告した。

これに対して、著者が使用したHSとアルガトロバンは以下のような特徴がある。HSは抗血栓性高分子材料であり、親水性ポリマーと疎水性ポリマーが交互に配列することによってミクロ層分離構造を有している。この高分子材料は人工血管内腔表面での血小板の粘着活性化を抑制することによる血栓形成抑制型に属する。阿部の電顕を用いた血小板の超微形態の一連の研究から、HS表面構造は血小板外形変化を著しく抑制することや血小板膜の膜貫通性糖蛋白質を主成分とするグリコカリックスの超微形態を良好に保存すること、血小板の微小管脱重合を抑制すること、血小板の貯蔵顆粒を良好に保持することが明らかにされた。著者の研究でもHS表面には薄い蛋白層と軽度の偽足形成を認める血小板の付着しか認められていない。一方、アルガトロバンは抗トロンビン作用を有する化学物質であり、凝固因子の阻害による血栓形成抑制型に属する。動静脈シャントモデルおよび下大静脈モデルで、HS単独でも約1週間の人工血

管の開存性を得たが、さらにアルガトロパンを徐放することによって、抗血栓性が有意に改善された。今回は皮弁の血管茎で、血流量は微量であったが、予備実験で動脈側のコーティング人工血管で開存時間が有意に改善された。

(2) 小口径人工血管を用いた遊離組織移植実験

1977年 Naasらは雑種成犬の下腹壁皮弁の血管茎である外陰部動静脈にヘパリン化ポリエチレンチューブ(外径1.9mm、内径1.4mm、長さ2-17cm)を用いて移植実験を行い、小口径人工血管による遊離皮弁移植の可能性を示唆した。

本邦でも1982年菅谷ら²⁵⁾はヘパリン化親水性材料によるコーティングを施した数種類の小口径人工血管(内径1.4mm、外径2.0mm、長さ2-30cm)を作成し、Naasらと同様の実験モデルで遊離皮弁移植実験を試みた。動脈のみを人工血管で置換した場合は33.3%(4羽生着/12羽)、静脈のみの場合は36.3%(4羽生着/11羽)、動静脈

双方を置換し、薬剤投与を行わなかった場合、全例壊死0%（0羽生着／15羽）となった。動・静脈双方を置換し、薬剤投与を行った場合でも、12%（2羽生着／17羽）であった。これは皮弁の血管茎の血流量が5～15 ml/minと小さいことが主な原因とされた。

また、ShenらはEPTFE（内径2mm、5cm長）を用いて、家兎で下腹壁皮弁の血管茎に移植実験を行った。動脈のみを置換した場合、15例中10例（67%）の皮弁が生着した。そのうち3週間目の人工血管の開存率は4例（27%）であった。一方、静脈を置換した場合では36時間以内に10例全例閉塞したと報告した。その原因は低血流量とEPTFEの内腔がつぶれたためであるとされた。動静脈双方への人工血管の同時移植は行われていない。

臨床的に人工血管が使用されている大血管が200-1000 ml/minの血流量^{9) 16)}であることと比較すると、皮弁血流量は極めて低血流量であることやEPTFEなどの従来的人工血管の血管壁は柔らかく、非拍動性の低血流では内腔の開存性を維持できないことが人工

血管利用の大きな障壁となっていた。

これらの諸問題に対して、まず、皮弁の還流血流量を増加させる方法として本田ら⁸⁾は、H Sコーティング人工血管を用いた成犬伏在皮弁モデルで、皮弁の血管茎である大腿動静脈末梢に動静脈シャントを作成した。このことによつて血管茎の血流量は300 ml/min以上に増加し、皮弁生着率は33.3% (4例/12例)に改善した。しかし、動静脈シャントは非生理的な血液循環となるため、皮弁に浮腫が生じるなど問題点が残った。

次に低圧の循環系ではEPTFEなどの血管壁の薄い人工血管では内腔がつぶれてしまう問題点があり、EPTFEではリングで外周を補強することによつて対処している。著者の人工血管では素材がやや硬質なポリウレタンであるため、低圧でも人工血管内腔は閉塞しない。

さらに従来から実験手技上の問題として、実験動物が術後に創部を搔破したり、なめたりすることがある。このように移植部位の安静が保ち難いことから、血管茎や人工血管の

捻れ、皮弁の脱落や創感染、血腫などの合併症が惹起されやすいことがあげられる。これに対して菅谷らは背位保定器に固定した際の実験動物への影響を検討した。その結果、実験動物に対するストレスが避けられないことがわかった。また、従来の成犬や家兎の下腹壁皮弁実験モデルでは挙上した皮弁を元の位置に戻したり^{8) 13)}、血管茎を移動させなかったりするなど、真の遊離組織移植とはいえない点も指摘される。

そこで、真の遊離組織移植モデルとして、挙上した皮弁を完全に遊離し、他部位へ移動できるモデルであること、なおかつ、実験動物にストレスがなく、術後安静が保たれる移植部位を選択することとを両立させることが、生理的な条件下で人工血管を用いた遊離皮弁の生着を得る最低条件と考えた。冨澤ら¹⁸⁾の長い小口径人工血管による胸腔内移植実験の報告から、著者は移植空間に余裕のある腹腔内に着目し、下腹壁皮弁を腹腔内に移植する実験モデルを新規に開発した。この異所性遊離皮弁移植モデルでは下腹壁より皮弁を血

管茎と共に完全に遊離し、腹腔内に移動した後、移植床血管である腎動静脈と血管吻合を行う。本モデルの利点として、腎動静脈は外径2—3mm前後あるため、皮弁血管茎と腎動静脈とを短時間で吻合することができることや、皮弁血管茎と移植床血管の吻合後の位置関係は直線的であるため、吻合部に外力がかかる恐れが少ないこと、術後皮弁移植部は腹腔内の背側に位置するため、腸管による圧迫などはほとんどないことが利点としてあげられる。また、実験動物によって搔破されたり、なめられたりする心配は全くない。これらのことは移植1週間後、吻合部の捻れや術後出血、血腫、感染、創し開等の合併症が認められなかったことや、従来まったく失敗に終始していた皮弁血管茎の動静脈双方への人工血管移植による遊離組織移植を、まだ不完全ではあるものの成功に導いたことから裏付けられる。

一方、欠点としては皮弁を腹腔内に移植するため、経時的な観察ができないことや腸管と皮弁とが癒着することがあげられる。前者

は体内留置が可能な各種測定用プローベを埋め込むことによって解決できる可能性がある。後者は非固着性シリコンガーゼ（トレックス、富士システムズ製）で皮弁を被覆することによって解決できた。

動静脈双方を人工血管で間置し、腹腔内へ下腹壁皮弁を遊離移植することによって、11例の皮弁が腹腔内に生着し、3例6本の人工血管が動静脈双方で開存しえたことは、創部の保護安静が人工血管吻合部の開存性に深く関与していることが推測された。この実験モデルによって動静脈シャントを作成しなくても、生理的条件下で皮弁の血管茎に抗血栓性小口径人工血管を応用できる可能性が示唆された。

（3）小口径人工血管の開存条件

人工血管の開存性には人工血管と生体血管の弾性特性、すなわちコンプライアンスの適合性が深く関与している。安田らの報告によると、圧変化に対する体積変化率である *simple dynamic compliance (Cd)* を超音波微小変位計測装置によって算出する

と、ヒト動脈が7.1~12.5、静脈が2.5、EPTFEが0.6、polyethyleneが2.1であり、代用血管のCdは明らかに低い。著者の人工血管のコンプライアンスは、壁厚が0.35mmで、材質がやや硬質であるので、収縮期における人工血管の内径増加分はゼロに近い。そのため、Cdはさらに低値を示すと推測される。著者の小口径人工血管もコンプライアンス不適合を免れないといえる。

Nicoleides¹⁸⁾が指摘しているように、コンプライアンス不適合があると、たとえ生体血管と人工血管の内径が合致し、きれいに吻合ができていても、吻合部近傍で乱流が発生する。すると乱流が血栓形成を促し、人工血管の閉塞につながる。予備実験で非コーティング人工血管は動脈側で早期に閉塞したのは、動脈が拍動性であり、静脈より乱流の発生が著しく、血栓がより生じやすい環境にあったためと考えられた。この血栓形成に対してHSとアルガトロバンは有効な抗血栓性作用を示した。

また、Sumnarによると人工血管の内径サ

イズは血管抵抗および圧格差に深く関与し、とくに血流速度が $10 \text{ cm}^2 / \text{sec}$ 以上では 2 mm 以下で、 $1 - 10 \text{ cm}^2 / \text{sec}$ では 1.5 mm 以下で急速に血管抵抗が増加し、圧格差が拡大することを示している。このことは皮弁移動後に生じた動脈圧や静脈圧の低下にある程度関与していると推測される。逆に考えれば、動静脈圧の低下が測定されたことは、人工血管による狭窄と乱流が存在する可能性が示唆され人工血管の素材を改良する際の指標になりうると考えられた。

本実験における閉塞は乱流による初期血栓形成に加え、人工血管と生体血管の接触部に内皮細胞の形態と配列の乱れや断裂を生じ、さらに内膜平滑筋細胞の増殖から内膜が肥厚することによって晚期血栓が惹起されることが原因であると考えられた。人工血管断端の形状が丸くなるように改良したが、長期埋め込み実験では断端形状の改良のみでは内膜保護作用は十分ではないだけでなく、HSとアルガトロバンによる抗血栓効果も弱くなるので、1週間の埋め込みで動脈側で59%、静脈

側で76%の人工血管が閉塞したと考えられた。人工血管の材質や吻合などに対して更なる改良が必要であろう。

(4) 皮弁生着の要件

このように皮弁移植部位を腹腔内にすることによって常時皮弁を観察することができなくなるものの、動静脈シャントによる血流増加を行わなくても、動静脈双方に人工血管を利用し、実験的遊離組織移植を行うことができた。皮弁の肉眼的観察および病理組織学的検討から皮弁は11例生存したが、動静脈双方の人工血管が開存していた皮弁は3例のみであった。残り8例は片方あるいは両方の人工血管が閉塞していたが、皮弁は生着した。これは術後3-5日経過すると新生血管が再生し、皮弁下床および周囲から血流が再開されるとする諸家らの報告^{10) 14) 15) 17) 22) 23) 29)}から、本研究でも皮弁とその周囲との微小循環が術後3-5日で再開し、血管茎に流れる血流が著しく減少し、人工血管の閉塞を導いたと推測された。したがって、本実験で動静脈双方の人工血管が閉塞したにもかかわらず、

皮弁が生着した症例では、人工血管が少なくとも3 - 5日間開存していた可能性が考えられる。

【結語】

HS / アルガト・ロバンコーティング小口径人工血管を用いて、家兎の下腹壁皮弁を異所性遊離皮弁として移植し、以下の結論を得た。

1) 家兎下腹壁皮弁の血管茎である浅下腹壁動静脈を分岐させる大腿動静脈双方に小口径人工血管をコネクタとして使用し、顕微鏡なしで異所性腹腔内遊離組織移植を17羽に行い、皮弁生着率65%、動脈側人工血管開存率41%、静脈側人工血管開存率24%を得た。

2) 口径差とコンプライアンス不適合から生じる乱流によって惹起される早期血栓と、人工血管が生体血管と接触する部分に発生する内膜肥厚から生じる晚期血栓をHSおよびアルガトロバンで比較的抑制できることがわかった。

3) 人工血管の断端形状および材質のさらなる探求と改良が必要である。

	Flap	Graft in arterial circuit	Graft in venous circuit
Case 1 (No.45)	Necrosis	Occluded	Occluded
Case 2 (No.48)	Necrosis	Occluded	Occluded
Case 3 (No.51)	Survival	Patent	Occluded
Case 4 (No.75)	Survival	Patent	Occluded
Case 5 (No.79)	Survival	Occluded	Occluded
Case 6 (No.82)	Survival	Patent	Patent
Case 7 (No.83)	Survival	Patent	Patent
Case 8 (No.84)	Necrosis	Patent	Occluded
Case 9 (No.93)	Survival	Occluded	Occluded
Case 10 (No.101)	Necrosis	Occluded	Patent
Case 11 (No.102)	Survival	Occluded	Occluded
Case 12 (No.103)	Survival	Occluded	Occluded
Case 13 (No.104)	Necrosis	Patent	Occluded
Case 14 (No.105)	Survival	Patent	Patent
Case 15 (No.106)	Necrosis	Occluded	Occluded
Case 16 (No.108)	Survival	Occluded	Occluded
Case 17 (No.110)	Survival	Occluded	Occluded
Success rate	65%	41%	24%

Table 1

【 引用 文 献 】

- 1)阿部一彦、鈴木 憲、岡野光夫他: HEMA-St ブロック共重合体表面における長時間血小板活性化抑制. 人工臓器 21 : 162-168 , 1992
- 2)阿部一彦、鈴木 憲、岡野光夫他: HEMA-St ブロック共重合体表面における能動的血小板活性化の抑制. 人工臓器 22 : 380-385 , 1993
- 3)阿部一彦、鈴木 憲、岡野光夫他: 優れた抗血栓性を有するHEMA-St ブロック共重合体表面における血小板微小管脱重合の抑制. 人工臓器 23 : 740-747 , 1994
- 4)阿部一彦、鈴木 憲、岡野光夫他: HEMA-St ABA型ブロック共重合体表面に対する10時間粘着血小板応答の電顕画像処理解析による定量評価. 人工臓器 24 : 79-84 , 1995
- 5)阿部一彦、鈴木 憲、岡野光夫他: HEMA-St ABA型ブロック共重合体表面における粘着血小板形質膜グリコカリックスの微細構造の良好保存. 人工臓器 24 : 52-58 , 1995
- 6)Ganske JG, Demuth RJ, Miller SH et al : Comparison of expanded polytetrafluoroethylene microvascular grafts to autogenous vein grafts. *Plast Reconstr Surg* : 70(2) : 193-201, 1982
- 7)波利井清紀編著 : 頭頸部再建外科最近の進歩 (第 1 版) , 克誠堂出版, 東京, 1993.
- 8)本田隆司, 野崎幹弘 : 人工血管による組織移植の試み. 皮弁移植法 最近の進歩. (第 1 版) 鳥居修平編: 32-38, 克誠堂出版, 東京, 1993.
- 9)石原和明, 中江世明, 土田弘毅他: 大動脈手術におけるH-RSD人工血管の臨床

経験. 人工臓器 14(2) : 985-988, 1985

10)笠井美彦、波利井清紀: 島状皮弁と移植床とのperipheral circulationの形成時期
について. 形成外科 21(4) : 255-259, 1978

11)松田武久, 岩田博夫, 豊崎俊幸他: 生理活性物質を徐放する医用弾性体の開発.
人工臓器 14(2) : 679-682, 1985

12)森 有一 : 血液適合性材料. 高分子論文集 42(10) : 601-615, 1985

13)Naas R, Traaholt L : Reimplantation of Isolated Skin Flaps in Dogs with Circulation
Maintained through Artificial Heparinized Shunts. Scand J Plast Reconstr Surg 11 :
23-25, 1977

14)中島龍夫 : 島状皮弁の血行—Spalteholz法による血行再開過程、皮弁内血管形
態の変遷— . 形成外科 22(1) : 1-9, 1979

15)Nakajima T : How Soon Do Venous Drainage Channels Develop at the Periphery of a
Free Flap? A Study in Rats. Br J Plast Surg 31 : 300-308, 1978

16)中尾昭公, 野浪敏明, 原田明生他: 門脈バイパス用カテーテル (アンスロン)
の作製と臨床治験成績. 臨床外科 39(3) : 383-389, 1984

17)中山凱夫、添田周吾 : 皮弁が生存しうる阻血時間. 形成外科 28(5) : 368-373,
1985

18)Nicolaidis AN : Haemodynamic aspects of vascular grafting. Acta Chir Scand Suppl
529 : 7-16, 1985

19)Okamoto A, Hijikata A, Kikumoto R et al: Potent Inhibition of Thrombin by the
Newly Synthesized Arginine Derivative No. 805. The Importance of Its Hydrophobic
Carboxamide Portion. Biochem Biophys Res Commun 101 : 440-446, 1981

- 20) 岡野光夫, 片岡一則 : 抗血栓性材料の分子設計・化学の領域 (増刊) 135 : 57-70, 1982
- 21) Okano-T, Aoyagi T, Kataoka K et al : Hydrophilic-hydrophobic microdomain surfaces having an ability to suppress platelet aggregation and their in vitro antithrombogenicity. J Biomed Mater Res 20 : 919-927, 1986
- 22) 李 泰権 : 遊離複合移植片の生着機序に関する病理学的研究—とくに血管増殖に関する電子顕微鏡的所見について—. 形成外科 21(3) : 182-193, 1978
- 23) Serafin D, Shearin, JC : The vascularization of free flaps - a clinical and experimental correlation -. Plast Reconstr Surg 60(2) : 233-241, 1977
- 24) Shen TY, Mitchell GM, Morrison, WA et al : The use of long synthetic microvascular grafts to vascularise free flaps in rabbits. Br J Plast Surg 41 : 305-312, 1988
- 25) 菅谷良男 : 人工血管による遊離皮弁移植に関する基礎的研究. 北里医学 12 : 141-155, 1982
- 26) 寺田伸一, 野崎幹弘, 本田隆司ほか : 小口径人工血管の実験的研究—家兔頸部動静脈シャントモデルを用いて—. 日本形成外科学会会誌 14(8) : 487-496, 1994
- 27) 寺田伸一, 野崎幹弘, 岡野光夫, 竹村直人 : 小口径人工血管の実験的研究—家兔下大静脈モデルを用いて—. 日本形成外科学会会誌 15(9) : 636-645, 1995
- 28) 冨澤康子, 野一色泰晴, 大越隆文, 小柳 仁 : ウサギループモデル—新しい小口径人工血管評価法の開発. 呼吸と循環 40(5) : 481-484, 1992
- 29) 上田和毅, 佐々木 皎, 波利井清紀 : 島状皮弁に関する実験的研究. 形成外科 26(1) : 77-82, 1983