

# Experimental Study on the Wound Healing Process of the Airway Reconstruction: Comparison of Telescoped Anastomosis with End-to-end Anastomosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8535">http://hdl.handle.net/2297/8535</a>

## 気道再建法とその創傷治癒過程に関する実験的研究 特に肺移植におけるテレスコープ吻合について

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 渡辺洋宇教授)

高 橋 敦

従来、気道再建は端々吻合で行われてきた。しかし最近、主として肺移植領域でテレスコープ吻合がにわかに多用されるようになってきた。しかしその創傷治癒過程についての基礎的研究は殆どなされていないのが現状である。本実験では、雑種成熟イヌ36頭の頸部気管を用いて、気道再建術のテレスコープ吻合の創傷治癒過程を端々吻合と比較した。18頭に端々吻合を(1群)、18頭にテレスコープ吻合を施行し(2群)、術後7, 14, 30, 60, 90日目に犠牲解剖して頸部気管を摘出し、吻合部抗張力、気管支鏡所見および病理組織学的所見を検討した。気管支鏡的には術後90日目までは吻合部の縫合不全や狭窄は両群ともに認めなかった。1群の吻合部抗張力は術後7, 14, 30, 60, 90日目でそれぞれ 326.3, 1103.6, 2643.0, 3174.4, 4657.1g/cm であり、2群ではそれぞれ 310.0, 1362.1, 2265.0, 3113.4, 6539.5g/cm であった。術後7日目から60日目までは両群間の抗張力に有意差を認めなかったが、術後90日目では2群の抗張力が1群より有意に強かった。組織学的所見では上皮細胞の再生は1群では術後7日目に完成していたが、2群では上皮の再生と、上皮下の炎症性細胞浸潤による変性が同時に進行しており、14日目から30日目の間に上皮の再生が完成していた。1群の軟骨間では、術後7日目で線維芽細胞の増殖が始まり、14日目にはほぼ成熟した膠原線維が認められた。30日目には、吻合部の創は線維性の肉芽組織に置換されており、60日目と90日目では緻密な膠原線維が規則的に配列していた。これに対し2群では、吻合部中枢側の気管断端の粘膜上皮が軟骨輪に挟まれていることにより、まず上皮の変性消失が生じてから創傷治癒過程が始まるため、7日目の軟骨間の創傷治癒は1群より遅れていた。術後14日目では上皮下と外膜下からの肉芽の増殖が始まり、術後30日目以降の創傷治癒過程は1群と同様であった。60日目では正常部より緻密な膠原線維の配列がみられた。また60日目と90日目の一部の個体で軟骨間に軟骨細胞の新生がみられた。以上の結果、気道のテレスコープ吻合術後には、上皮の再生が遅延することが予想されるため、術後2週間までは創部の保護に留意する必要があると考えられた。しかし、テレスコープ吻合部の創傷治癒は術後30日目までに完成し、術後90日目には端々吻合より優れた吻合部抗張力を有することが示された。

**Key words** tracheoplasty, telescoped anastomosis, wound healing, tensile strength, lung transplantation

気管・気管支形成術は1940年代後半より施行され始め<sup>1)</sup>、近年呼吸器外科領域において定型的術式となってきた<sup>2-5)</sup>。この術式は気管・気管支の病変部のみを切除し、多くは気管・気管支の端々吻合により再建を行う術式であり、肺機能の温存、生理的換気の維持を図ることを目的として創始された。やがて、肺癌症例の増加と相俟って手術根治性と肺機能の温存を両立させる術式としてその適応が増大すると共に、症例数も増加している<sup>3-6)</sup>。しかし、吻合部合併症の発生率はいまだ高く、その大部分は縫合不全および肉芽性狭窄である。気管・気管支再建手術が呼吸器外科における手術手技として安全、確実かつ合併症の少ない術式となるためには、気管・気管支吻合部の創傷治癒過程を知ることが極めて重要であるといえる。

一方、最近では不可逆的重症肺炎患の治療法として肺移植手術が海外において広く施行されるようになり<sup>7)</sup>、それに伴い気道再建法およびその創傷治癒過程が重要な問題となっている。しかし、肺移植においては気管・気管支吻合部の合併症の発生率も高く<sup>8)</sup>、合併症防止のために吻合部の大網による被覆など

様々な方法が試みられてきた<sup>9-11)</sup>。これに対し、最近肺移植領域では、一方の気管・気管支断端の一部を重複させるようにして吻合する、いわゆるテレスコープ吻合 (telescoped anastomosis)<sup>12)</sup>が、術後吻合部合併症の発生が少なく優れた吻合法であるとしてにわかに注目を浴びるようになってきた。

気道再建術における端々吻合術とテレスコープ吻合術は手術手技的には以下の相違点がみられる。すなわち、端々吻合術は、気管軟骨間靭帯の間で気管を切離したのちに、両側断端を層々で端々に吻合している。このため、吻合面は膜様部同志および軟骨間靭帯同志で結合再建されることになる。これに対してテレスコープ吻合術においては、膜様部では端々吻合と同様であるが、気管軟骨部では外膜面と粘膜面が接することになる。従って、端々吻合術における主たる吻合面は、軟骨間靭帯同志であるのに対して、テレスコープ吻合術における主たる吻合面は、軟骨部では正常な外膜と粘膜である。これら再建気道の創傷治癒過程に関しては、端々吻合・端側吻合時のそれに関してはいくつかの報告がある<sup>13-15)</sup>が、テレスコープ吻合時の創

傷治癒過程に関してはほとんど解明されていない。本論文では、テレスコープ吻合時の創傷治癒過程について、従来の端々吻合と比較検討し解析を試みた。すなわち、イヌの頸部気管の端々吻合およびテレスコープ吻合を行い、経時的な抗張力測定、組織学的所見から、端々吻合とテレスコープ吻合時の創傷治癒過程を比較検討した。

### 対象および方法

#### I. 実験動物および麻酔法

対象は雑種成熟イヌ合計36頭(体重 10.0±2.1kg)を使用した。塩酸ケタミン 10mg/kg および硫酸アトロピン 0.02mg/kg の筋肉内注射により麻酔導入した。肘静脈に点滴路を確保後、気管内挿管し臭化パンクロニウム 0.1mg/kg を静注し非動化したのち人工呼吸器に接続した。人工呼吸器はハーバード型人工呼吸器を使用し、換気回数を20~25/分、1回換気量を15ml/kg に設定した。維持麻酔として塩酸ケタミン 2mg/kg を静注し、麻酔中は臭化パンクロニウムを適宜静注し、非動化の状態で行った。術後は自発呼吸が再開するまで人工呼吸器で管理し、意識、呼吸に問題がないと判断した時点で気管内チューブを抜去した。術中、術後にはセフェム系抗生剤を点滴静注した。

#### II. 実験系の作製

##### 1. 端々吻合群

実験動物を仰臥位にし、頸部を伸展させ固定した。頸部正中切開後、前頸筋群を離断し、頸部気管を露出した。気管軟骨3個を含めて管状に気管を切離し、4-0プロリン糸(非吸収糸)で全周を結節全層縫合にて端々吻合した(図1A)。なお、気管切断後気管吻合が終了するまでは高頻度ジェット換気法<sup>16)</sup>(駆動圧 1.5kg/cm<sup>2</sup>, 駆動回数 6Hz)にて人工呼吸を行うことにより、気管吻合を容易に行うことができた。止血を確認後、創を閉鎖した。術後7日目、14日目、30日目、60日目、90日目に犠牲解剖し気管を吻合部を含めて摘出した。

##### 2. テレスコープ吻合群

端々吻合群と同様の方法により、頸部気管を露出し気管軟骨3個を含めて管状に切離した。4-0プロリン糸を全層に3~

4カ所8字型に掛けた後に結紮し、末梢側が中枢側内に1軟骨輪分入り込むように吻合した<sup>17)</sup>(図1B)。術後7日目、14日目、30日目、60日目、90日目に犠牲解剖し気管を吻合部を含めて摘出した。

#### III. 吻合部抗張力の測定

抗張力の測定には、金沢大学工学部機械システム工学科生産システム講座で作成した張力測定器を使用した(図2A)。

気管を吻合部を中心に中枢側、末梢側を含めて吻合線に垂直に幅1cmの長方形に切断した。縫合糸を抜去した後、張力測定器にて牽引し、吻合線1cm当たりの抗張力を測定した(図2B)。なお、牽引速度は0.5cm/分とした。端々吻合群、端側吻合群ともに術後7日目、14日目、30日目、60日目、90日目に対して各々3~4検体ずつ測定した。同時に気管吻合術を行わない正常気管の抗張力を測定し、対照とした。

#### IV. 吻合部の気管支鏡所見

実験動物を犠牲屠殺する直前に、気管支鏡 2T-10(オリンパス、東京)にて吻合部の状態を観察した。

#### V. 吻合部の組織学的検討

吻合部を含むイヌの気管の10%中性緩衝ホルマリン固定標本を作製した。これらのパラフィン切片に対して、通常の方法でヘマトキシリン・エオジン(hematoxylin and eosine, HE)染色、アザン(Azan)染色、過ヨウ素酸シッフ・アルシアン青(periodic acid-Schiff-Alcian blue, PAS-AB)染色、エラスティカ・ワン・ギーソン(elastica-van Geison, EVG)染色を施行した。これにより、上皮の再生状態、膠原線維の増生、炎症反応の推移等を観察した。

#### VI. 統計学的検討

得られた成績はすべて平均値±標準偏差で示した。2群間の平均値の検定にはMann-Whitney U検定を、3群以上の平均値の検定にはKruskal-Wallis 一元配置分散分析を用いた。p<0.05を有意差ありとした。

### 成 績

#### 1. 吻合部抗張力

##### 1. 正常気管の抗張力

気管吻合術を行わなかった正常の気管の抗張力(g/cm)は3453.8±486.1であった。

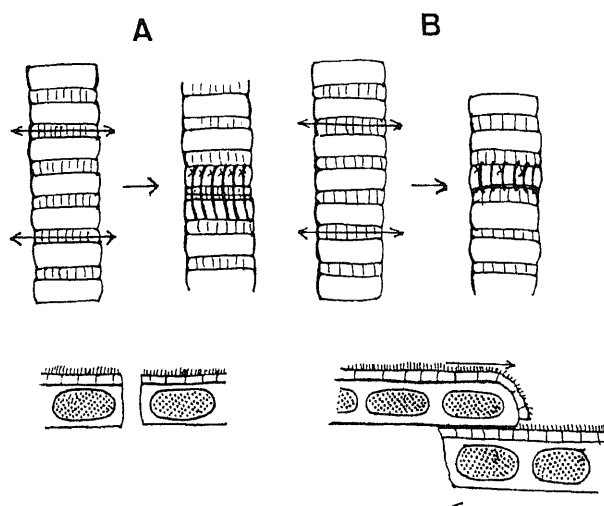


Fig. 1. Schematic drawing of experimental models using dogs. A. End-to-end anastomosis of trachea. B. Telescoped anastomosis.

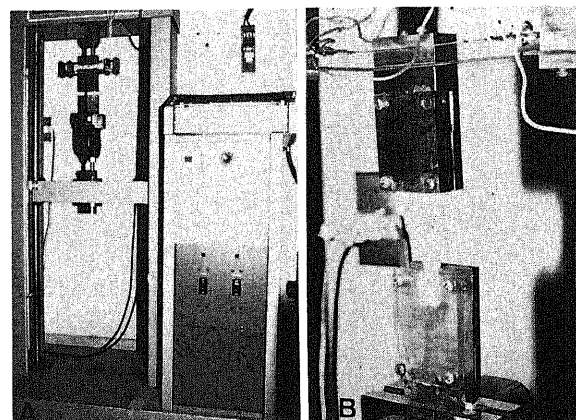


Fig. 2. Photograph of tension tester. A. A whole view of the tester. B. Measurement of the tensile strength (the specimen is telescoped anastomosis on the 7th postoperative day).

## 2. 実験群の抗張力

吻合部の抗張力 (g/cm) を経時的にみると、端々吻合群では7日目には  $326.3 \pm 96.4$  であったが、14日目には  $1103.6 \pm 589.2$  と増大し、30日目には  $2634.0 \pm 804.9$  となった (表1)。60日目、90日目にはそれぞれ  $3174.4 \pm 464.1$ ,  $4657.1 \pm 608.4$  であった。一方、テレスコープ吻合群では、7日目では  $310.0 \pm 82.9$ , 14日目では  $1362.1 \pm 567.8$  と次第に増大し、30日目、60日目はそれぞれ  $2265.0 \pm 698.7$ ,  $3113.4 \pm 857.8$  で、端々吻合群と有意差を認めなかった。しかし術後90日目では  $6539.5 \pm 941.0$  と、端々吻合群と比較して有意に高値を示した。30日目の抗張力は端々吻合群では正常の76.3%、テレスコープ吻合群でも65.6%に達しており、60日目ではそれぞれ91.9%、90.1%に達していた。90日目には正常気管の抗張力よりも高値を示していた。

## II. 吻合部の気管支鏡所見

## 1. 端々吻合群

図3Aは端々吻合時の術後90日目の吻合部の気管支鏡所見である。気管軟骨部の上皮の再生は完了し、縫合糸の存在を除い

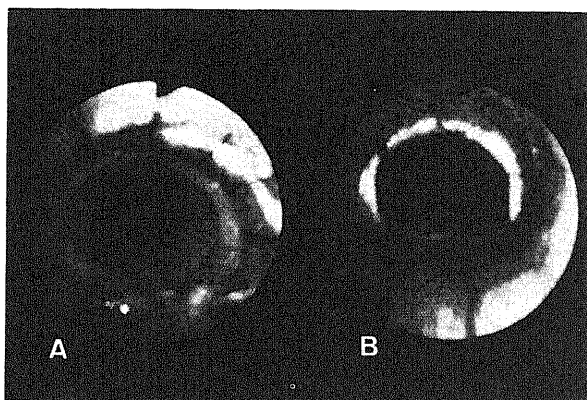


Fig. 3. Bronchoscopic view of the anastomotic site on the 90th postoperative day. A. End-to-end anastomosis of trachea. B. Telescoped anastomosis. In both cases, neither anastomotic dehiscence nor stenosis is seen.

Table 1. Changes in tensile strength at the anastomotic site after tracheoplastic procedure

Anastomotic procedure	Numbers of samples	Tensile strength (g/cm) (mean $\pm$ S.D.)				
		7th day	14th day	30th day	60th day	90th day
End-to-end	18	$326.3 \pm 96.4^*$ (9.4) <sup>a</sup>	$1103.6 \pm 589.2^*$ (32.0)	$2634.0 \pm 804.9^*$ (76.3)	$3174.4 \pm 464.1^*$ (91.9)	$4657.1 \pm 608.4^{**}$ (134.8)
Telescoped	18	$310.0 \pm 82.9^*$ (9.0)	$1362.1 \pm 567.8^*$ (39.4)	$2265.0 \pm 698.7^*$ (65.6)	$3113.4 \pm 857.8^*$ (90.1)	$6539.5 \pm 941.0^{**}$ (189.3)

<sup>a</sup> Figures within parentheses are percentage to control value ( $3453.8 \pm 486.1$ ,  $n=5$ ) in intact specimen. \*, statistically significant difference from the strength on the 90th day,  $p < 0.05$ . \*\*, statistically significant difference between two groups.  $p < 0.05$ .

Table 2. Sequential histologic changes at the subepithelial and adventitia layers in both groups

Postoperative day	Density of inflammatory cells		Cellularity of fibroblast		Regularity of collagen fibers	
	Group-1	Group-2	Group-1	Group-2	Group-1	Group-2
7	+	###	++	+	±	-
14	+	++	+	++	+	±
30	-	+	+	+	++	++
60	-	+	+	+	###	###
90	-	-	-	±	###	###

Group-1, ent-to end anastomosis; group-2, telescoped anastomosis. Histologic evaluation are graded into four categories for each items: -, none; +, mild; ++, moderate; ###, highest.

Table 3. Sequential histologic changes in the inter-cartilaginous space of both groups

Postoperative day	Density of inflammatory cells		Cellularity of fibroblast		Regularity of collagen fibers		Generation of cartilage	
	Group-1	Group-2	Group-1	Group-2	Group-1	Group-2	Group-1	Group-2
7	++	-	++	-	±	-	-	-
14	-	±	+	-	+	±	-	-
30	-	+	+	++	++	++	-	-
60	-	-	+	+	###	###	-	-or +
90	-	-	-	-	###	###	-	-or +

Group-1, ent-to end anastomosis; group-2, telescoped anastomosis. Histologic evaluation are graded into four categories for each items: -, none; +, mild; ++, moderate; ###, highest.

て正常気管とほとんど変わらない。術後90日目までの全経過を通じて、吻合部狭窄、縫合不全などの合併症は認められなかった。

2. テレスコープ吻合群

図 3B はテレスコープ吻合時の術後90日目の吻合部の気管支鏡所見である。吻合部中枢側から見て末梢側の気管軟骨部は一段盛り上がった形に見える。上皮の再生は完了している。端々吻合群と同様に、術後90日目までの全経過を通じて吻合狭窄、縫合不全などの合併症は認められなかった。

Ⅲ. 吻合部の光顕所見

端々吻合群とテレスコープ吻合群の組織像の相違を、表 2 および表 3 に要約した。

1. 端々吻合群

図 4 は端々吻合群の創部の典型的な光顕像である。創傷治癒過程の全経過を通して創面は、線維性結合組織である軟骨間靭帯同志が接していた。

7日目では上皮の再生は完了し正常の多列線毛上皮の配列を示していた。上皮下には卵円形～短紡錘形の幼弱な線維芽細胞が欠損部を埋めるように増殖していた。軟骨間では、胞体が比較的広い紡錘形の線維芽細胞の増生がみられ、創面に並行に配列していた(図 5A)。外膜側では広い範囲にわたって、毛細血管、線維芽細胞の増殖と好中球浸潤を伴う肉芽組織が増殖していたが、最外層に凝血塊が残存していた。

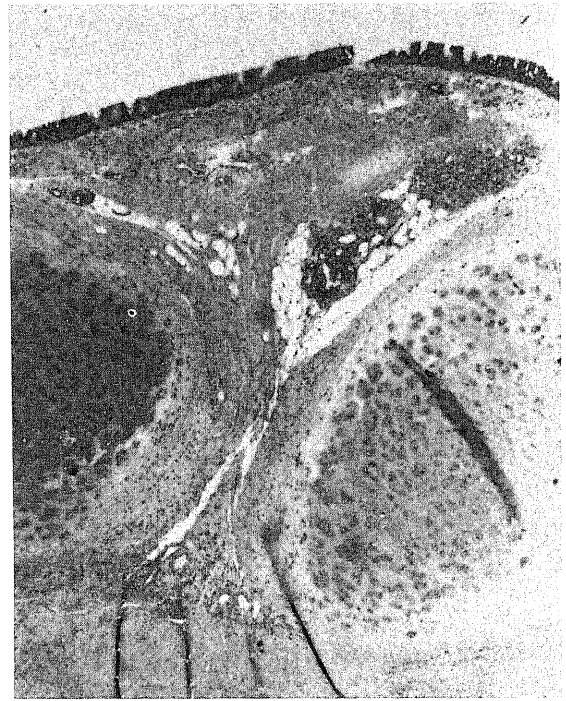


Fig. 4. Microscopic view of a 7th-day wound of end-to-end anastomosis. A linear wound is seen in the intercartilaginous space. Hematoxylin and eosin (HE) stain.  $\times 30$ .

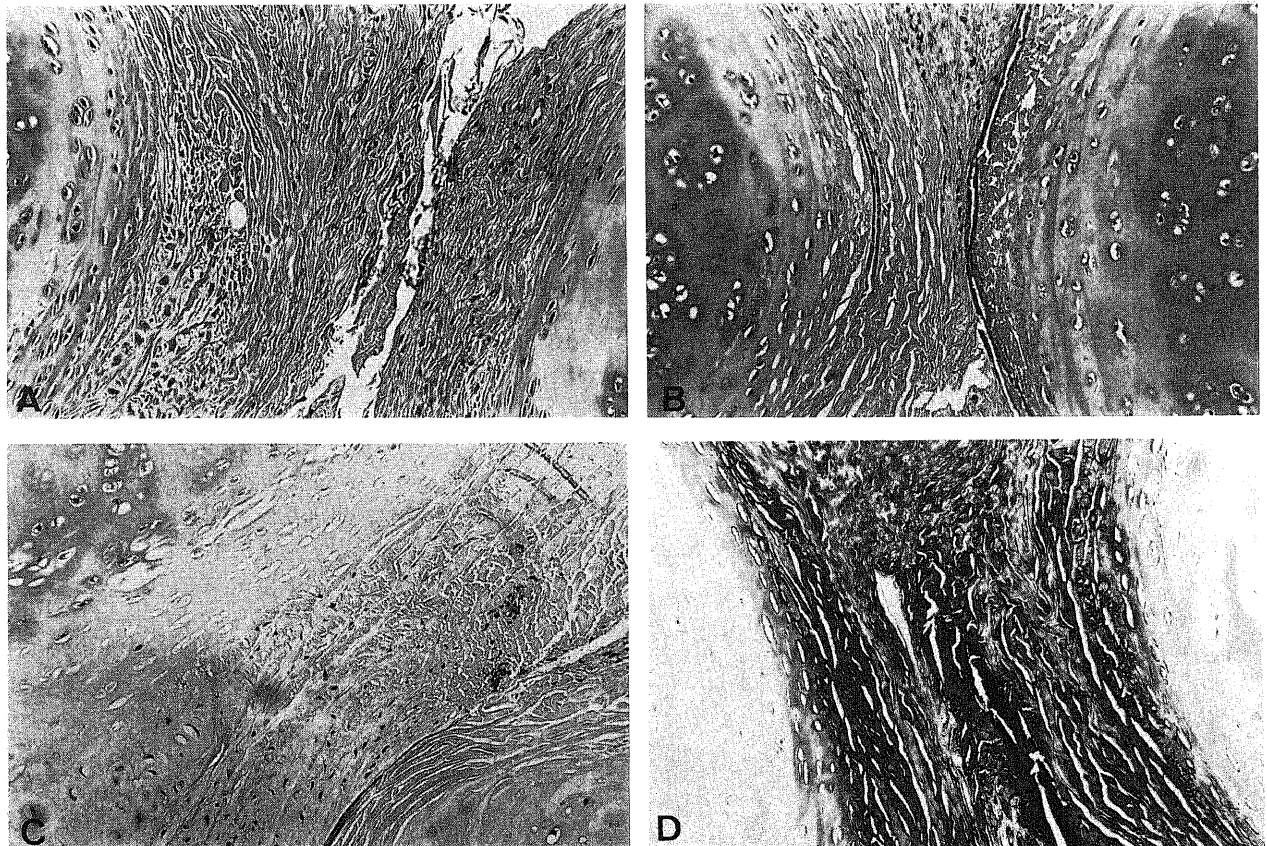


Fig. 5. Sequential histologic changes of the wounds in end-to-end anastomosis. A. A 7th-day wound. Fibroblasts proliferate and immature collagen appears. B. A 14th-day wound. Fibroblasts decrease in number and collagen becomes mature compared with a 7th-day wound. C. A 30th-day wound. Almost normal arrangement of fibrous tissue is seen. D. A 90th-day wound. Mature collagen fibers are seen more densely than in normal tissue. A, B, C. HE stain. D. Azan stain.  $\times 150$ .

14日目の軟骨間では、アザン染色で青染する膠原線維が密に配列しており、線維の走行が整然となっていた。線維芽細胞は細長くなり、その密度は7日目より減少するが、周囲正常組織よりやや密度が高かった(図 5B)。外膜側では瘀血はほとんど消失し、肉芽組織に置換されていた。炎症細胞は、好中球にかわってリンパ球、形質細胞がみられた。

30日目では、粘膜側、軟骨間、外膜側ともに線維性組織で置換されていた。軟骨間では線維芽細胞、膠原線維の配列は周辺部と同様であり、正常組織と区別し難い組織像であった(図 5C)。粘膜側と外膜側では、未だ配列の不規則な膠原線維が少量残存しており、血管周囲に少量の炎症細胞浸潤が残っていた。

60日目では、粘膜側、軟骨間、外膜側ともに線維性組織が見られ、軟骨間では、線維の配列は正常組織と同様であった。粘膜側と外膜側の炎症細胞浸潤はほとんど認められなかった。

90日目では、60日目とほとんど同様の所見であったが、軟骨間の線維の配列はより緻密になっていた(図 5D)。粘膜側と外膜側は正常気管と区別し難い像であった。

## 2. テレスコープ吻合群

図 6 は、テレスコープ吻合時の創部の典型像である。創傷治癒過程の全経過を通して創面は、気管軟骨部の粘膜面と外膜面が接する形となっていた。また、縫合糸を結紮する操作に際して、気管の末梢側断端の粘膜面が接合面に向かって引き込まれていた。

術後7日目では、上皮下での著明な炎症細胞浸潤が生じ、上皮では脱落と再生が同時に生じていた。軟骨の外側の上皮下では、未成熟の膠原線維が不規則に出現していた(図 7A)。軟骨間では、軟骨に挟まれた接合面では上皮細胞が脱落していた(図 8A)。軟骨内にアザン染色で強く赤染される顆粒が多数認められ、フィブリンの沈着と考えられた。外膜側にも上皮下と同様に著明な肉芽の形成が認められた。

14日目でも、上皮の不連続部分は残存していたが、再生した部分では正常の多列線毛上皮の配列を示していた。上皮下と外膜側では、吻合部の段差を埋めるような形で肉芽組織が増殖しており、一部は細網線維で置換されていた。軟骨間においては、軟骨に挟まれた接合面の上皮は完全に消失し、上皮下と外

膜側からの肉芽組織の増殖が起こり、膠原線維が不規則に配列しているのが認められた(図 7B)。しかし、粘膜と外膜から離れた軟骨の中央部では明らかな変化は認められず、創傷治癒は遅延していた(図 8B)。

術後30日目では上皮の再生は完了していた。上皮下の肉芽はほとんどが細網線維に置換されていたが、少量の炎症細胞浸潤が残っていた。軟骨間では、端々吻合群と同様に線維性組織がほぼ規則的に配列し、その間に毛細血管の新生が認められた(図 8C)。外膜側では、上皮下と比較して肉芽組織がより多く残存していた。

術後60日目では、上皮下の肉芽組織は消失し、正常と同様の線維組織に置換されていた。軟骨間では、膠原線維の配列が30日目より密になっており、30日目で認められた毛細血管は認められなかった。この部分では個体差が認められ、軟骨と軟骨間の膠原線維の境界が不明瞭になり、軟骨細胞様の核を持つ組織が認められた個体と、線維性組織のみが認められる個体とがあったが、前者は軟骨の新生像と考えられた(図 9)。外膜側では、少量の肉芽組織が残存していた。

術後90日目では、軟骨間には密な膠原線維が見られた(図 8D)。60日目と同様に、一部の個体で軟骨間に軟骨細胞用の核

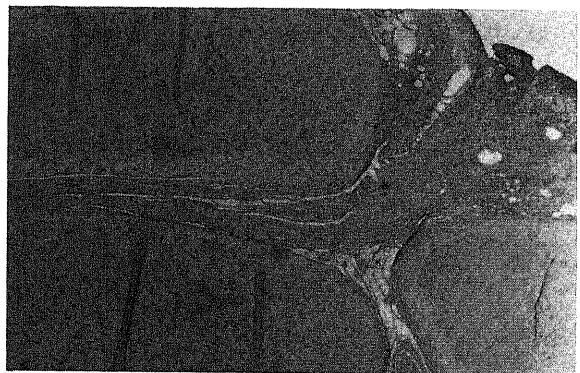


Fig. 6. Microscopic view of a 7th-day wound of telescoped anastomosis. A linear wound is seen between two tracheal cartilages. Sandwiched epithelium is depleted. HE stain.  $\times 30$ .

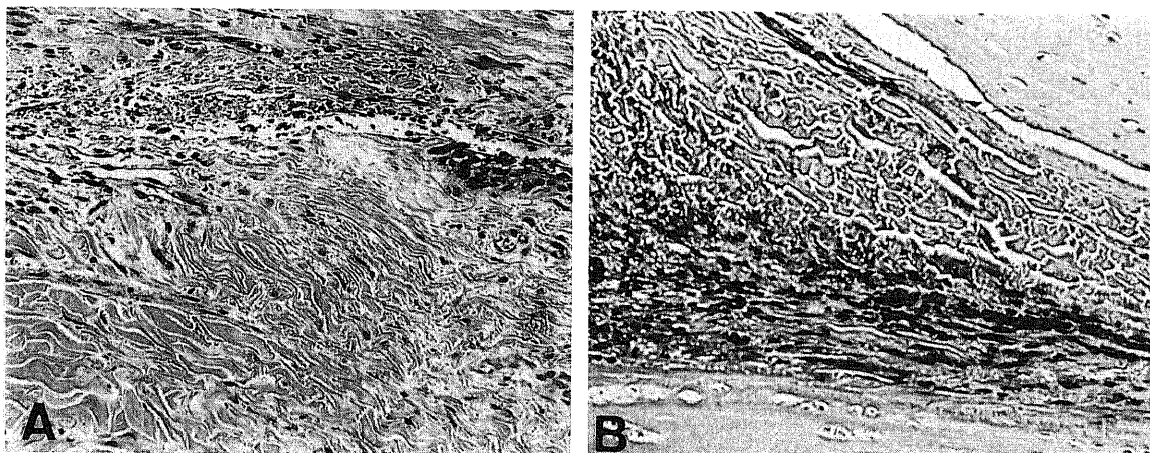


Fig. 7. Microscopic view of subepithelial layer in telescoped anastomosis. A. A 7th-day wound. Cellular infiltration and irregular collagen tissue are seen. B. A 14th-day wound. Inflammatory cellular infiltration develops into the intercartilaginous space. A, B. HE stain.  $\times 150$ .

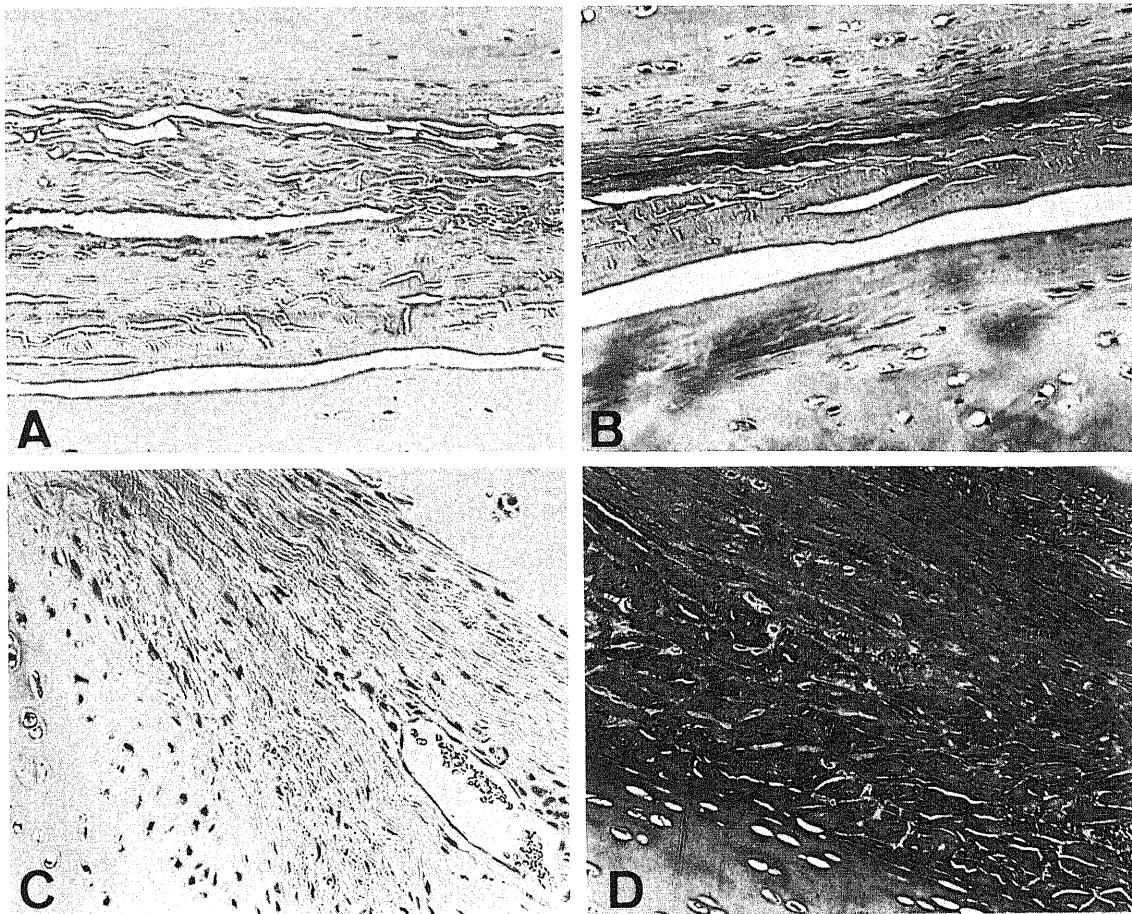


Fig. 8. Sequential histologic changes of the inter-cartilaginous space in telescoped anastomosis. A. A 7th-day wound. Sandwiched epithelium was depleted. Wound healing process scarcely develops in the inter-cartilaginous space. B. A 14th-day wound. No remarkable changes are seen compared with 7th-day wound. C. A 30th-day wound. Wound healing has markedly developed, the wound is replaced by fibrosing granulation. A capillary is seen. D. A 90th-day wound. Regular fibrous tissue is arranged more densely than in normal tissue. A, B, C. HE stain. D. Azan stain.  $\times 150$ .

を持つ細胞が認められた。上皮下、外膜側の肉芽組織はほぼ完全に正常組織で置換されていた。

考 察

不可逆的重症肺疾患に対する治療法としての肺移植術は、1963年 Hardy らによって臨床第1例が施行された<sup>18)</sup>。1980年代までは1年未満の生存しか得られていなかった<sup>7)19)</sup>が、近年では免疫抑制剤の使用と相俟って術後生存率も向上し、諸外国では確立された治療方法となってきた<sup>7)19)~23)</sup>。しかし、肺移植における気管・気管支吻合部の合併症の発生率はいまだ高く<sup>7)8)</sup>、その予防のために今日までに様々な方法が試みられてきた。その中で、テレスコープ吻合術は最近肺移植では新しい気道再建術式としてにわかに関心を浴びてきた。この術式は1970年に Veith らが<sup>12)</sup>、1971年に同じグループの Sinha ら<sup>24)</sup>がイヌの自己および同種肺移植実験で最初に使用し、通常の端々吻合を施行した対照群と比較して、吻合部の空気の漏出や縫合不全を防ぐのに有効であり、病理組織学的にも完全な上皮の再生が得られたと報告した。気管・気管支のテレスコープ吻合は長く臨床応用されることがなかったが、San Antonio の肺移植グループの Calhoun ら<sup>17)</sup>が1980年から23例の片肺移植で気管支再建にテレ



Fig. 9. A microscopic view of a 60th-day wound. Generation of cartilaginous cell in the inter-cartilaginous space is suspected. HE stain.  $\times 150$ .

スコープ吻合を行い、吻合部の大網被覆を行わずに気管支周囲結合組織で被覆して良好な治癒が得られたと報告して以来、現在までに彼らの術式が標準術式の1つとして確立されている<sup>20)23)25)</sup>。

本実験の術後の気管支鏡所見では、端々吻合群、テレスコープ吻合群ともに術後7日目から90日目までの全経過を通じて、吻合部の縫合不全や狭窄などの合併症は認められなかった。肺移植後の吻合部の縫合不全や狭窄の原因は気管・気管支の虚血が原因と考えられる。Pinskerら<sup>26)</sup>はイヌの左肺において、それぞれ気管分岐部直下、左主幹部の中間、上下葉分岐部直下で気管支を切断後にテレスコープ吻合した実験の結果、より末梢側で切断した場合、すなわち末梢側(実際の肺移植ではドナー側)の気管支が短かった場合の方が、気管支の虚血範囲が小さいため、創傷治癒が良好であったと報告している。本実験においては頸部気管を使用しており、切除した気管の中核側と末梢側の血流は温存されていたため、吻合部の虚血は起こらなかったと考えられるが、肺移植のように気管支吻合部が虚血に陥る可能性のある場合には、吻合部の壊死による瘻孔などの形成を防ぐために<sup>12)24)</sup>、軟骨輪が重なった状態で吻合されるテレスコープ吻合が有利であると考えられる。

一方、吻合部への血流増加を目的として大網や心外膜周囲の脂肪織による被覆が試みられてきた。Morgan, Duboisら、Torontoの肺移植グループは、イヌの自己肺移植の実験の結果、肺移植後の気管支吻合部狭窄防止にはステロイド減量と大網による吻合部被覆が効果的であると結論した<sup>10)27)</sup>。しかし前述のCalhoonら<sup>17)</sup>の報告後、再度大網被覆の効果が検討され、Kshetryら<sup>18)</sup>は、初期の肺移植では気管支吻合部に大網被覆を行っていたが、最近の30例ではテレスコープ吻合を施行して大網被覆を行わずに良好な吻合部の治癒が得られたと報告している<sup>28)</sup>。最近LoCicero IIIら<sup>29)</sup>は、イヌを用いた自己肺移植の実験の結果から、吻合部の大網被覆を行っても吻合部狭窄の予防には無効であり、テレスコープ吻合を行えば吻合部の被覆は不要であると結論した。また、Auteriら<sup>30)</sup>は気管支吻合部と血流を実験的に検討し、吻合部被膜被覆術と術前後のステロイド量は気管支吻合部狭窄に関係が少ないと報告した。この間に、大網被覆のほかに吻合部の心外膜の脂肪組織による被覆<sup>11)</sup>や、気管支動脈の直接吻合<sup>31)32)</sup>なども試みられてきた。しかし最近では肺移植における気管・気管支吻合にはテレスコープ吻合を行った後、気管支周囲結合組織で吻合部を被覆するのが一般的になっている<sup>20)23)</sup>。

本実験での術後7日目の吻合部の抗張力は、端々吻合群では326.3g/cmと、小田<sup>14)</sup>の300g/cmとほぼ同等の値を示した。テレスコープ吻合群でも310.0g/cmと、有意差を認めなかった。Limaらは肺移植の実験における皮膚の抗張力は9日目で502g/cmと述べており<sup>33)</sup>、著者の結果は皮膚の抗張力に匹敵した。また、14日目においても、端々吻合群の1103.6g/cmに対して、テレスコープ吻合群の吻合部抗張力は1362.1g/cmであったが、統計的には有意差を認めなかった。組織学的にこの時期は増殖期(線維形成期、術後3~5日目から2~4週間目迄)の範疇に入る。本実験でも端々吻合群では創傷治癒が進行していた。しかし、7日目のテレスコープ吻合群の軟骨間では、軟骨に挟まれた接合面では粘膜上皮の吸収が認められるものの、創傷治癒は遅延していた。14日目においてテレスコープ吻合群では上皮下および外膜側からの軟骨間の吻合部に向かっ

ての肉芽の増殖がみられたが、軟骨の中央部においては創傷治癒はほとんど進行していなかった。気管粘膜上皮の再生も術後7日目、14日目ではテレスコープ吻合群では遅延しており、臨床ではこの時期には端々吻合群以上に吻合部の保護に留意する必要があると考えられる。

術後30日目の吻合部抗張力は、端々吻合群では2634.0g/cmであった。テレスコープ吻合群では2265.0g/cmと、端々吻合群とはほぼ同様な、やや下回る程度であった。小田は端々吻合術後30日目で2032.5g/cm、端側吻合術後で2270.0g/cmと報告している<sup>14)</sup>。Limaらは、23日目には気管支端々吻合部で1200g/cm前後、皮膚で1960g/cm前後と報告している<sup>33)</sup>。組織学的にこの時期は成熟期(癒痕期、術後2~4週間以降)とされる。端々吻合群では創面全体が線維性組織で置換されていた。テレスコープ吻合群においても創部全体に密な線維性組織が形成されていた。

術後60日目以降の創傷治癒過程に関しては、文献的報告はほとんどみられない<sup>34)</sup>。この時期に軟骨間では端々吻合群、テレスコープ吻合群ともに緻密な結合組織が規則的に配列しており、両群間で明らかな差は認められなかった。しかし、90日目の抗張力は、端々吻合群で4657.1g/cmであったのに対して、テレスコープ吻合群では6539.5g/cmと有意に高値を示していた。両群の創傷治癒過程がこの時期にはほとんど差を認めないにも関わらず抗張力の差が生じた原因として、端々吻合では吻合部の主たる接合面が断面積の小さな軟骨間靭帯のみであるのに対して、テレスコープ吻合ではより面積の広い気管軟骨面であるということが考えられた。テレスコープ吻合群で術後14日目まで軟骨間の創傷治癒過程が遅延していたにも関わらず端々吻合群と同等の吻合部抗張力を示したことの理由も、同様に考えられる。また、60日目以降のテレスコープ吻合群の一部で軟骨間に軟骨細胞が認められ、軟骨の新生と考えられた。肺移植後の症例で、虚血により気管支軟骨の骨化が出現するという報告がある<sup>35)36)</sup>が、本実験との関連は明らかではない。このことから、さらに長期間の観察では吻合部の両方の軟骨が融合する可能性があり、今後の検討が必要であると考えられる。

粘膜上皮の再生に関して、小田は術後3日目から上皮の再生が始まり、端々吻合群では7日目で上皮の再生が完了したとしている<sup>14)</sup>。本実験においても端々吻合群では7日目に上皮の再生は完了していた。一方、テレスコープ吻合群では14日目でも上皮の欠損が残存しており、30日目に上皮の再生が完了していた。吻合時の操作で粘膜上皮が接合面に引き込まれ、最初の上皮欠損は小さいが、上皮下での炎症細胞浸潤などにより、一旦上皮の変性・脱落が生じることが上皮の再生が遅延した原因であると考えられた。前述のSinhaら<sup>24)</sup>の実験では、術後3週間以上生存した例では完全な吻合部の上皮の再生と粘膜の治癒が得られたとしている。Auteriら<sup>30)</sup>も、イヌを使用した片肺移植の実験で、術後28日目の吻合部粘膜は正常であったと報告している。本実験においても、術後30日目には粘膜面は上皮にて完全に被覆されており、吻合後2週間前後を注意すれば特に問題は無いと思われる。

## 結 論

肺移植領域において気管・気管支再建術式として多用されているテレスコープ吻合の創傷治癒過程を一般的術式である端々吻合と比較し、抗張力、組織学の観点から検討し、以下の結



果を得た。

1. 吻合部の幅 1cm 当たりの平均抗張力は端々吻合群では、術後 7, 14, 30, 60, 90 日目で各々 326.3, 1103.6, 2643.0, 3174.4, 4657.1g/cm であった。一方テレスコープ吻合群では、術後 7, 14, 30, 60, 90 日目で各々 310.0, 1362.1, 2265.0, 3113.4, 6539.5g/cm であった。術後 60 日目までは両群間で差を認めず、90 日目ではテレスコープ吻合群の抗張力が有意に優れていた。

2. 粘膜上皮の再生は、端々吻合群では術後 7 日目に完成していた。テレスコープ吻合群では上皮の消失と再生が同時に進行したため、再生の完成には 30 日を要した。

3. 端々吻合群において、軟骨間では、術後 7 日目に線維芽細胞が増殖し始め、術後 12 日目には膠原線維が密に配列し、30 日目では正常組織と区別し難い組織像を呈していた。一方、テレスコープ吻合群においては、術後 7 日目までは吻合部の軟骨に挟まれた粘膜上皮の吸収が起こるのみで、創傷治癒過程は遅延していたが、30 日目には創部全体が線維性組織に置換されていた。

4. テレスコープ吻合は端々吻合と比較して、吻合部の合併症防止に有利であると考えられた。

以上の結果より、気管・気管支のテレスコープ吻合術においては、術後 2 週までは粘膜上皮の再生が端々吻合に比較して遅延する傾向があり、吻合部抗張力上の問題はないものの、臨床上是この期間まで創部の保護に留意する必要がある。しかし、この時期を経過すれば創傷治癒の上で問題はなく、逆に遠隔期には端々吻合以上の抗張力を示すことが期待できると考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師渡辺洋宇教授に衷心から感謝の意を表します。また、御助言、御指導を賜りました病理学第一講座中西功夫教授、河原 栄講師に衷心から感謝の意を表します。さらに、抗張力測定に關しまして御協力下さいました本学工学部杉田忠彰教授、西 誠助手、山田啓司助手に深甚の謝意を表します。併せて、本研究に御協力頂きました外科学第一講座ならびに病理学第一講座の各位に感謝致します。

なお、本論文の要旨の一部は第 10 回研究会「気管気管支再建手術」(1993, 大阪)にて発表した。

## 文 献

- 1) Plice-Thomas, C.: Conservative resection of bronchial tree. *J. Roy. Coll. Surg. Edin.*, 1, 169-186 (1956).
- 2) Faber, L. P.: Results of surgical treatment of stage III lung carcinoma with carinal proximity. The role of sleeve lobectomy versus pneumonectomy and the role of sleeve pneumonectomy. *Surg. Clin. North Am.*, 67, 1001-1014 (1987).
- 3) 渡辺洋宇, 佐藤日出夫, 小林弘明, 飯田茂穂, 木元春生, 市橋 匠, 皆川真樹, 山下良平, 村上眞也, 岩 喬: 肺癌に対する気管・気管支形成術とその成績. *日胸外会誌*, 34, 140-146 (1986).
- 4) Watabnabe, Y., Shimizu, J., Oda, M., Hayashi, Y., Watanabe, S., Yazaki, U. & Iwa, T.: Results in 104 patients undergoing bronchoplastic procedures for bronchial lesions. *Ann. Thorac. Surg.*, 50, 607-614 (1990).
- 5) 成毛韶夫, 浅村尚生, 近藤晴彦, 呉屋朝幸, 土屋了介, 末舛恵一: 肺癌における機能温存手術. *日外会誌*, 92, 1349-1351 (1991).
- 6) 中元賢武, 前田昌純, 中村憲二, 坪田典之, 谷口清英, 川口 仁, 林 栄一: 機能回復温存としての気管気管支形成術の手術手技について. *日外会誌*, 92, 1346-1348 (1991).
- 7) 八木一之, 人見滋樹, 和田洋巳: 肺移植の歴史と現況. *呼吸と循環*, 41, 413-418 (1993).
- 8) Neptune, W. B., Weller, R. & Bailey, C. P.: Experimental lung transplantation. *J. Thorac. Surg.*, 26, 275-289 (1953).
- 9) Schafers, H. J., Haydock, D. A. & Cooper, J. D.: The prevalence and management of bronchial anastomotic complications in lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 101, 1044-1052 (1991).
- 10) Dubois, P., Choiniere, L. & Cooper, J. D.: Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 38, 211-214 (1984).
- 11) Icenogle, T. B., Levinson, M. M., Copeland, J. G. & Emery, R. W.: Use of pericardial fat pad flap to prevent bronchopleural fistula. *Ann. Thorac. Surg.*, 42, 216-217 (1986).
- 12) Veith, F. J. & Richards, K.: Improved technic for canine lung transplantation. *Ann. Surg.*, 171, 553-558 (1970).
- 13) 菊池功次: 気管端々吻合時の形態学的並びに生化学的研究. *日胸外会誌*, 34, 357-364 (1986).
- 14) 小田 誠: 気管再建手術後の吻合部における創傷治癒過程に関する実験的研究. *十全医会誌*, 98, 62-73 (1989).
- 15) Watanabe, Y., Oda, M., Shimizu, J., Hayashi, Y., Iwa, T., Nakanishi, I., Kawahara, E., Sugita, T. & Nishi, M.: Experimental study on wound healing at the anastomotic site of the reconstructed airway. *Sur. Res. Comm.*, 10, 267-277 (1991).
- 16) 渡辺洋宇, 小林弘明, 村上眞也, 木元春生, 屋敷初郎, 品川 誠, 清水淳三, 小田 誠, 岩 喬, 藤田充明, 野沢朗子, 遠山芳子, 小林 勉, 村上誠一: HFV (高頻度換気法) 併用管理下での気管・気管支形成術. *日胸外会誌*, 43, 989-998 (1984).
- 17) Calhoon, J. H., Grover, F. L., Gibbon, W. J., Bryan, C. L., Levine, S. M., Bailey, S. R., Nicholls, L., Lum, C. & Trinkle, J. K.: Single lung transplantation. alternative indication and technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 101, 816-825 (1991).
- 18) Hardy, J. D., Webb, W. R., Dalton, M. L. & Walker, G. R.: Lung homotrasplantation in man. *JAMA*, 186, 1065-1074 (1963).
- 19) Nelems, J. M. B., Rebuck, A. S., Cooper, J. D., Goldberg, M., Halloran, P. F. & Vellend, H.: Human lung transplantation. *Chest*, 78, 569-573 (1980).
- 20) 板岡俊成, 新田澄郎: 肺移植の技術論. *呼吸と循環*, 41, 419-424 (1993).
- 21) Low, D. E., Trulock, E. P., Kaiser, L. R., Pasque, M. K., Dresler, C., Ettinger, N. & Cooper, J. D.: Morbidity, Mortality, and early results of single versus

- bilateral lung transplantation for emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **103**, 1119-1126 (1992).
- 22) Shumway, N.: The development of heart and heart-lung transplantation at Stanford. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **7**, 5-7 (1993).
- 23) Starnes, V. A., Lewiston, N. J., Luikart, H., Theodore, J., Stinson, E. B. & Shumway, N. E.: Current trends in lung transplantation. lobar transplantation and expanded use of single lungs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **104**, 1060-1066 (1992).
- 24) Sinha, S. B. P., Dougherty, J. C., Boley, S. J. & Veith, F. J.: Elimination of bronchial complications in lung transplantation. *Surg. Forum*, **22**, 225-232 (1971).
- 25) Millier, J. D. & DeHoyos, A.: An evaluation of the role of omentopexy and of early perioperative corticosteroid administration in clinical lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **105**, 247-252 (1993).
- 26) Pinsker, K. L., Koerner, S. K., Kamholz, S. L., Hagstrom, J. W. C. & Veith F. J.: Effect of donor bronchial length on healing. a canine model to evaluate bronchial anastomotic problems in lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **77**, 679-673 (1979).
- 27) Morgan, E., Lima, O., Goldberg, M., Ayabe, H., Ferdman, A. & Cooper, J. D.: Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental flap. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **85**, 134-139 (1983).
- 28) Kshetry, V. R., Shumway, S. J., Gauthier, R. L. & Bolaman, R. M.: Technique of single-lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.*, **55**, 1019-1021 (1993).
- 29) LoCicero, III, J., Massad, M., Oda, J., Bresticker, M. & Greene, R.: Short-term and long-term results of experimental wrapping techniques for bronchial anastomosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **103**, 763-766 (1992).
- 30) Auteri, J. S., Valluvan, J., Sanchez, J. A., Marboe, C. C., Kirby, T. J. & Smith, C. R.: Normal bronchial healing without bronchial wrapping in canine lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.*, **53**, 80-84 (1992).
- 31) Ellis, F. H., Grindlay, J. H. & Edwards, J. E.: The bronchial arteries. I. Experimental occlusion. *Surgery*, **30**, 810-826 (1951).
- 32) Couraud, L., Baudet, E., Martigne, C., Roques, X., Velly, J. F., Laborde, N., Dubrez, J., Clerc, F., Dromer, C., Vallières, E. & the Bordeaux Lung and Heart-Lung Transplant Group: Bronchial revascularization in double-lung transplantation. a series of 8 patients. *Ann. Thorac. Surg.*, **53**, 88-94 (1992).
- 33) Lima, O., Cooper, J. D., Wild, J. J. & Goldbelk, M.: Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **82**, 211-215 (1981).
- 34) Friedman, E., Perez-Atayde, R. A., Silvera, M. & Jonas, R. A.: Growth of tracheal anastomosis in lambs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **100**, 188-193 (1990).
- 35) Yousem, S. A., Dauber, J. H. & Griffith, B. P.: Bronchial cartilage alterations in lung transplantation. *Chest*, **98**, 1121-1124 (1990).
- 36) 白日高歩: 移植肺にみる変化. 呼吸と循環, **41**, 425-431 (1993).

**Experimental Study on the Wound Healing Process of the Airway Reconstruction: Comparison of Telescoped Anastomosis with End-to-end Anastomosis** Osamu Takahashi, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **103**, 320—329 (1994)

**Key words** tracheoplasty, telescoped anastomosis, wound healing, tensile strength, lung transplantation

#### Abstract

Recently, telescoped anastomosis has been widely used for lung transplantation. The present study compared the wound healing process in telescoped airway reconstruction with that of end-to-end anastomosis, using the cervical trachea of thirty-six adult mongrel dogs. Eighteen dogs were subjected to end-to-end anastomosis (group-1), and eighteen to telescoped anastomosis (group-2). A set number of animals was sacrificed on the 7th, 14th, 30th, 60th and 90th postoperative day. Wound tissue tensile strength and histology were examined. Bronchoscopically, neither anastomotic dehiscence nor stenosis were found in any stage of healing in either group. The tensile strengths of group-1 on the 7th, 14th, 30th, 60th and 90th postoperative day were 326.3, 1103.6, 2643.0, 3174.4, and 4657.1 g/cm, respectively and those of group-2 were 310.0, 1362.1, 2265.0, 3113.4 and 6539.5 g/cm, respectively. Up to the 60th day, there was no difference in the tensile strength in two groups. On the 90th day, the strength of group-2 was significantly stronger than that of group-1. Regeneration of the epithelium in group-1 was completed on the 7th day. The epithelium in group-2 not only regenerated, but then degenerated because of inflammatory cellular infiltration at the subepithelial layer. Epithelial regeneration was thought to have completed before the 30th day. At the inter-cartilaginous space in group-1, proliferation of fibroblasts started on the 7th day and collagen fiber was almost mature on the 14th day. On the 30th day, the wound had been replaced by fibrosing

granulation. On the 60th and 90th day, dense fibrous tissue was observed. In group-2, as the normal epithelium of the proximal side of trachea was sandwiched between two cartilage rings, wound healing in the inter-cartilaginous space was delayed on the 7th day: the healing process began after degeneration of the epithelium. After the 30th day, wound healing at the inter-cartilaginous space seemed to be identical to that in group-1. On the 30th day, the wound was replaced by fibrosing granulation, and after the 60th day, regular fibrous tissue was arranged more densely than in normal tissue. After the 60th day, generation of cartilaginous cell in some of specimens was identified but its role in the healing process remained unknown. From the results of the present study, it is suggested that telescoped anastomosis of the airway requires careful management for two weeks postoperatively as epithelial regeneration retards. However, the wound healing process of telescoped anastomosis is completed before the 30th postoperative day, and the tensile strength becomes stronger than that of end-to-anastomosis on the 90th day.