

An Experimental Study of a New Telescope Method of Small Vessel Anastomosis Using Surgical Adhesive

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	http://hdl.handle.net/2297/8396

接着剤を用いた新しい血管吻合法に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第一講座（主任：渡辺洋宇教授）

土 田 敬

（平成4年9月22日受付）

小血管の吻合は確実に接合されると同時に技術的に容易、確実であることが必要不可欠である。そこで著者は、断端血管の一部を血管内に重積し、Prolene[®]糸1針による簡易縫合と生体接着剤(Urethane Prepolymer, PUP-201)を用いた血管吻合法を開発した。雑種成熟イヌ25頭を用いて、右股動脈に動脈吻合を、左股静脈に静脈吻合を施行し、経時的に吻合部の血行動態、接着力、抗張力を測定し、開存性については血管造影による吻合部狭窄度を測定した。更に吻合血管の治癒過程を光顕的ならびに走査電顕的に観察した。動脈の重積を容易にするために外筒血管に血管口径長の縦切開を加えた。50吻合のうち4吻合が感染のため閉塞したが46吻合は開存し、92%の成功率であった。血管造影による狭窄度は、動脈で14.3±5.2%（直後, n=3), 39.9±6.9%（1～7日後, n=6), 57.4±11.9%（2～3週間後, n=4), 36.0±20.0%（1～3ヵ月後, n=6), 30.4±12.2%（6～12ヵ月後, n=4), 静脈ではそれぞれ42.2±10.7%, 62.5±8.6%, 70.9±9.3%, 49.5±19.1%, 40.6±10.3%であった。静脈吻合では動脈吻合に比べやや狭窄度が強かったが、吻合部の血流は保たれていた。耐圧試験(n=2)では直後, 1ヵ月後とも500mmHg以上まで破裂、破断は生じなかった。抗張力測定では直後435g(n=2), 1ヵ月1400g(n=2)以上で十分な強度を示した。吻合部には全経過を通じて動脈瘤の形成はなかった。病理組織学的には、まず挿入内筒血管外膜と外筒血管内膜の間には凝血塊が形成され、つづいて1週間後には毛細血管、大食細胞、内筒血管外膜から線維芽細胞、内・外筒血管壁から平滑筋細胞が凝血塊内に進入し器質化が生じた。3週間から1ヵ月後には同部位は細胞成分の消失と線維化が進行し、3ヵ月ごろには内・外筒血管の中膜を斜行する線維性癒合が完成した。6ヵ月以後に線維性癒合に弾性線維をみ、中膜は連結した。接着剤は吸収されず残存したが生体からの異物反応は軽微であった。内筒から外筒の血流面移行部には血栓形成は軽微であり、血流は障害されなかった。走査電顕でも吻合部内面は内皮細胞で被われていることが確認された。以上の結果、生体弾性接着剤を用いたの本吻合法は、臨床例での細小血管吻合への応用が可能と考えられた。

Key words surgical adhesive, PUP-201, sleeve anastomosis, telescope anastomosis, vascular anastomosis

血管吻合術は外科学の進歩に大きく寄与していることは周知の事実である。吻合に用いる縫合糸については歴史的にはまず絹糸が用いられていたが、最近では種々の新しい縫合糸が開発され、それと共に治療成績が向上するのみならず応用範囲が拡大してきた。しかし、いまだに縫合針と縫合糸とを使って縫い合わせるという技術に大きな変化はなく、自動吻合器の開発などを除けば吻合法は大きい変革、改良をとげているとはいえない。近年、一般、消化器外科、移植外科などの分野においては、門脈の合併切除、遊離空腸移植などに伴い必然的に小血管吻合の機会が増加してきた。にも拘らず、小血管の吻合には従来の高度な吻合技術を持つ血管専門医が関与しているのが現状である。現在の外科学一般の進歩を考えると針糸による吻合に固執することなくこれに代わるより簡便かつ確実な吻合法が導入され、応用されることが望まれる。そこで今回、著者は2～5mmの血管に対して新しい生体接着剤を用いて技術的に容易で確実な吻合法を開発した。本論文ではこの新しい吻合法をイヌ股動・静脈に試行し、血流開存性、癒合力、治癒過程の面から検討を加えた。

対象および方法

1. 対 象

体重6～17kgの雑種成熟イヌ25頭を用い、その一側大腿動脈は動脈吻合に、他側の大腿静脈は静脈吻合実験に用いた。それぞれの急性実験、慢性実験により吻合部の血行動態、および病理組織学的変化を検索した。なお、すべての測定には感染例を除外した。

II. 方 法

1. 生体接着剤

接着剤は、松田武久ら(国立循環器病センター)により開発されたウレタンプレポリマーの生体弾性接着剤(フッ素化ヘキサメチレンジイソシアネート、以下PUP-201と略)(三洋化成、京都)を用いた¹⁾²⁾。

2. 手術手技

塩酸 ketamine (三共、東京) 35mg/kg 筋肉内投与による全身麻酔を行ない自発呼吸下に手術を行なった。適宜塩酸 ketamine を追加し麻酔を維持した。

両側の大腿動静脈を露出し約2cmにわたり血管を剝離し、右側では動脈血流を2ヶ所で遮断した。その間を切断し末梢側の動脈に血管径と同じ長さの縦切開を1ヶ所加えた。中枢側血管断端と末梢側血管切開部深部に6-0 Prolene® (Ethicon, 東京) 1針をかけ、末梢側血管の中に中枢側の血管を挿入し糸を結紮し固定した(図1)。プラスチック留置針の外筒を用いて血管吻合部周囲にPUP-201を塗布した。約5分で血流遮断を末梢側、次いで中枢側の順に解除した。吻合部から漏れのある場合には圧迫、または再び遮断を行ない再度PUP-201を塗布し止血した。止血を確認したのち、皮膚は一層縫合で閉創した。左側では静脈を同様に露出、遮断、切断を行なった。静脈では縦切開を行わずに吻合した。末梢側の血管の断端に糸をかけ、中枢側の血管の断端から血管直径長ほど中枢寄り糸を2本とも内腔より外側に通し、血管を挿入して支持糸を結紮しPUP-201を塗布して吻合した。吻合後、Aclandの方法⁹⁾を用いて、動脈では吻合部末梢の血管を2ヶ所で固定して拍動を確認し、静脈では吻合部の両側の遮断を中枢側、末梢側の順に解除し吻合部周囲の血液の充満で開存を確認した。

2. 吻合部の血行動態の検索

1) 吻合部血圧

術前に4例、術直後に3例、約1日後に2例、1週間後に4

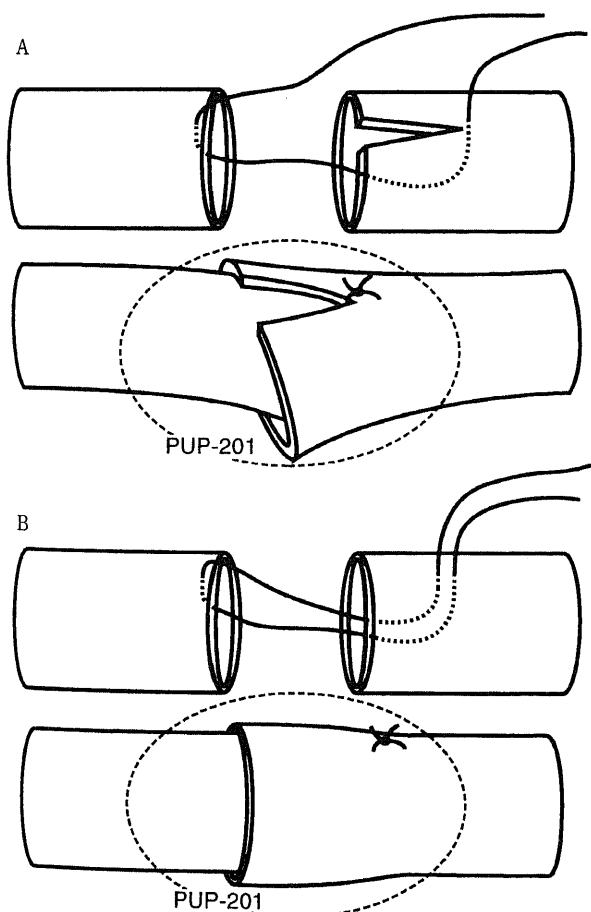


Fig. 1. Schema of the anastomotic site. In artery, one end of vessel is longitudinally incised, and another end of the vessel is invaginated, fixed by one stitch and surgical adhesive. In vein, same procedure is performed without incision. A, Artery; B, Vein.

例、2週間後に2例、3週間後に2例、1カ月後に3例、3カ月後に3例、6カ月後に2例、12カ月後に2例について測定した。持続動脈圧モニター(日本光電、東京)を用いて吻合部末梢側の血圧を測定し吻合部の血圧とした。この際ポリグラフ(日本光電)にて心電図、血流量と同時記録した。

2) 吻合部血流量

術前に4例、術直後に3例、約1日後に2例、1週間後に4例、2週間後に2例、3週間後に2例、1カ月後に3例、3カ月後に3例、6カ月後に2例、12カ月後に2例について測定した。電磁血流計(日本光電)を用いて吻合部末梢側の血流量を測定し心電図、血圧と同時にポリグラフにて記録した。

3) 吻合部の血管造影

術直後に3例、約1日後に2例、1週間後に4例、2週間後に2例、3週間後に2例、1カ月後に3例、3カ月後に3例、6カ月後に2例、12カ月後に2例で施行した。ポータブルX線装置(島津、東京)にて、増感紙はLH-II(Kodak、東京)、フィルムはRX四切(富士、東京)、造影剤はウログラフィン®60%(日本シェーリング、大阪)を用いて、45kV、8mAs、約80cmの管球距離の条件下で撮影した。造影剤は動脈で約5ml、静脈で約10mlを注射器を用い手動で注入し撮影した。狭窄度は、撮影した造影像を拡大後、吻合部の最も狭窄の強い部分の口径を測定し、その中枢側正常部分の口径に対する比率で表した⁹⁾。

4) 耐圧試験

術直後と、1カ月後の耐圧試験を摘出した大腿動脈を用いてそれぞれ2例で行なった。両端を結紮し留置針を刺入して注射器で生理食塩水を徐々に注入し持続動脈圧モニターにて測定した⁹⁾。

5) 抗張力測定

同様に術直後と、1カ月後の抗張力測定をそれぞれ2例ずつ行なった。吻合部の前後で結紮し軽い容器をぶらさげて徐々に水を注入し吻合部が断裂したときの容器と水の重さを計測した⁹⁾。

4. 吻合部の病理所見

吻合部血管を摘出し10%ホルマリン液に浸漬して固定し、パラフィン包埋ののち吻合部血管長軸方向の切片を作成しhematoxylin eosin (HE) 染色、elastic van Gieson's (EVG) 染色を行ない光顕にて観察した。一部は2.5%グルタルアルデヒド、および1%オスミウム酸にて固定しエタノールで脱水、酢酸イソアミルで置換し、臨界点乾燥ののちイオンスパッタ法にて蒸着し走査電顕にて観察した。

成 績

I. 接着剤塗布による吻合部の肉眼所見

PUP-201は、吻合部に塗布すると、血管壁および周囲の水分を吸収しつつ発泡しながらやや膨張して硬化した。数分できわめて目の細かい硬めのスポンジ状を呈した(図2)。PUP-201と血管の接着面には剝離、ひきつれなどはなく良好な状態であった。漏れのあるものは硬化したPUP-201の多孔質(スポンジの穴の部分)から出血していたが、圧迫またはPUP-201の追加塗布によって容易に止血できた。特に問題がなければ、一ヶ所の吻合に要する時間は約15分であった。術後吻合部は大部分開存し、血流の障害はみられなかったが、経過中、感染のために2頭4吻合部が閉塞に至った。

II. 吻合部の血行動態

1. 吻合部の血圧

動脈吻合における吻合部収縮期血圧(平均±標準偏差)は、 180.0 ± 33.3 mmHgであった。同じく拡張期血圧は、 114.1 ± 19.2 mmHgであった。また、静脈における血圧は 10.0 ± 6.5 mmHgであった。

2. 血流量

吻合部の血流量(平均±標準偏差)は、術前で動脈、 25.6 ± 9.1 ml/min; 静脈、 30.5 ± 14.0 ml/min; 術直後で動脈、 25.7 ± 9.9 ml/min; 静脈、 29.0 ± 5.2 ml/min; 1日から1週間で動脈、 23.5 ± 11.1 ml/min; 静脈、 21.3 ± 16.2 ml/min; 2週間から3週間で動脈、 28.3 ± 9.5 ml/min; 静脈、 28.3 ± 4.7 ml/min; 1カ月から3カ月で動脈、 36.0 ± 12.5 ml/min; 静脈、 29.3 ± 6.1 ml/min; 6カ月から12カ月で動脈、 24.0 ± 6.6 ml/min; 静脈、 32.0 ± 7.6 ml/minであった(図3)。

3. 吻合部の血管造影所見

動脈での狭窄度(平均±標準偏差)は術直後で $14.3 \pm 5.2\%$ (n=3), 1日から1週間で $39.9 \pm 6.9\%$ (n=6), 2週間から3週間で $57.4 \pm 11.9\%$ (n=4), 1カ月から3カ月で $36.0 \pm 19.9\%$ (n=6), 6カ月から12カ月で $30.4 \pm 12.2\%$ (n=4)であった(図4, 5, 6)。

静脈での狭窄度(平均±標準偏差)は術直後で $42.2 \pm 10.7\%$

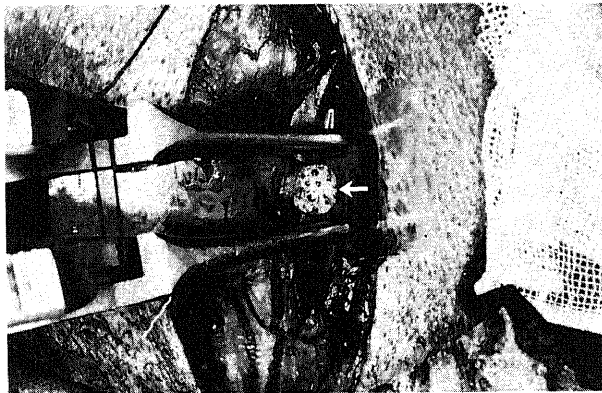


Fig. 2. Double clamping with Bulldog forceps for this procedure is utilized for femoral vessel of a dog. The foamy white mass between the forceps is the PUP-201 surgical adhesive.

(n=3), 1日から7日で $62.5 \pm 8.6\%$ (n=6), 2週間から3週間で $70.9 \pm 9.3\%$ (n=4), 1カ月から3カ月で $49.5 \pm 19.1\%$ (n=6), 6カ月から12カ月で $40.6 \pm 10.3\%$ (n=4)あった(図7)。

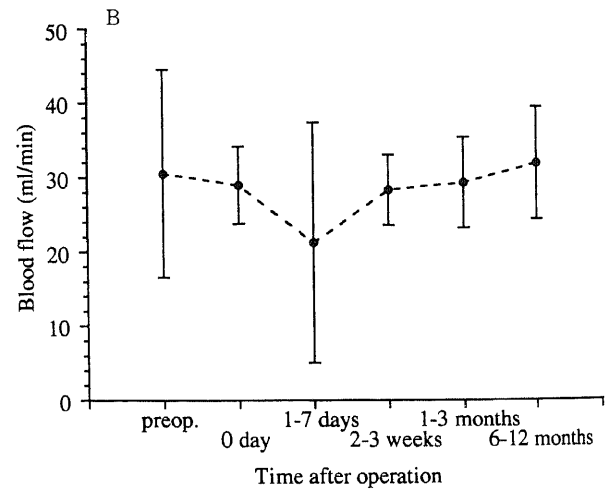
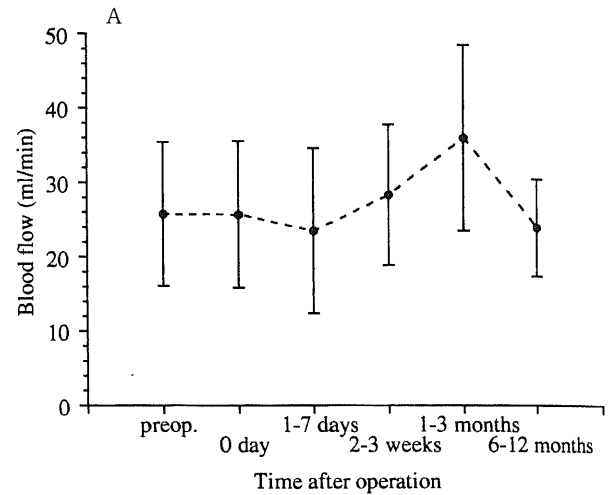


Fig. 3. Blood flow at the anastomotic site measured with electromagnetic flow meter. Values are plotted as mean±SD. A, Artery; B, Vein.

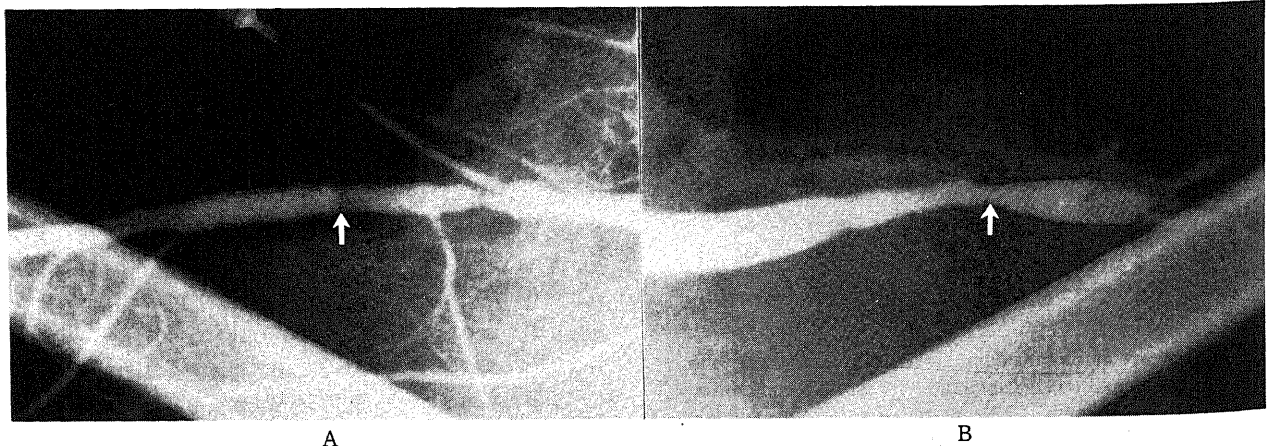


Fig. 4. Angiogram of femoral vessel of dog 1 week after operation. A, Artery; B, Vein.

4. 耐圧試験

術直後の耐圧試験 (n=2) では 180mmHg 程度までは問題なかったが、それ以上ではスポンジ状に固まった穴の部分から漏れが見られた。約 500mmHg まで加圧したが上記の漏れのほか

は破裂、破断は生じなかった。1 カ月後の耐圧試験 (n=2) では約 500mmHg まで加圧したが破裂、破断は起こらなかった。

5. 抗張力測定

術直後の抗張力 (n=2) は吻合部が完全に断裂したときに、

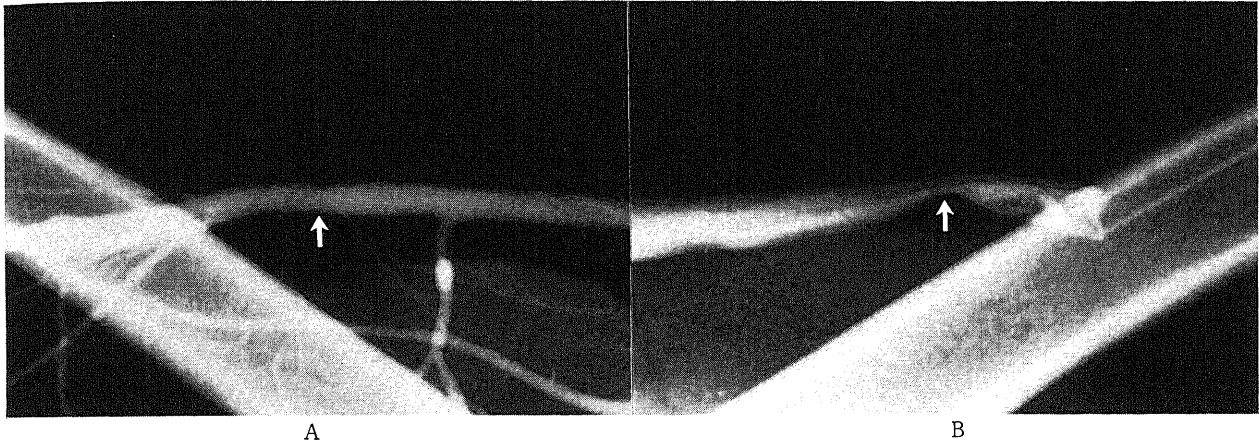


Fig. 5. Angiogram of femoral vessel of dog 1 month after operation. A, Artery; B, Vein. The anastomotic line is smooth, but slight stenosis ensues. There is no aneurysm.

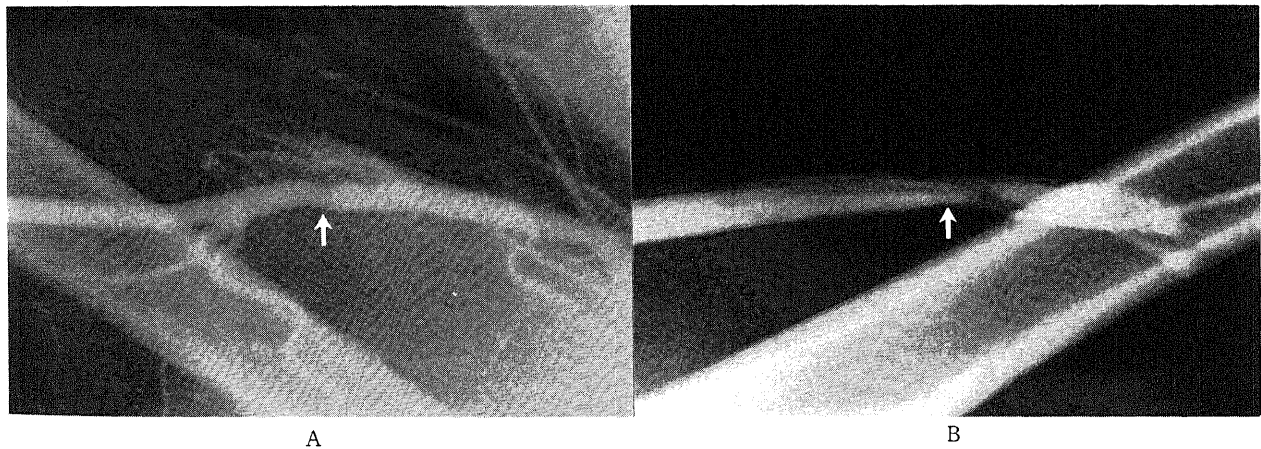


Fig. 6. Angiogram of femoral vessel of dog 6 months after operation. A, Artery; B, Vein.

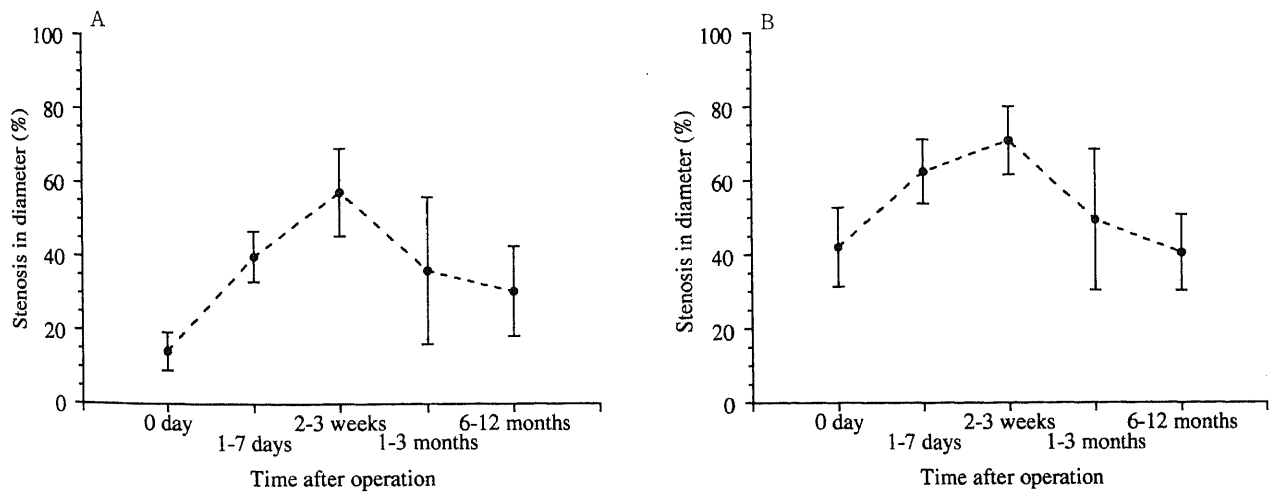


Fig. 7. Stenosis at the anastomotic site of femoral vessel of dog calculated from angiogram. Values are plotted as mean±SD. A, Artery; B, Vein.

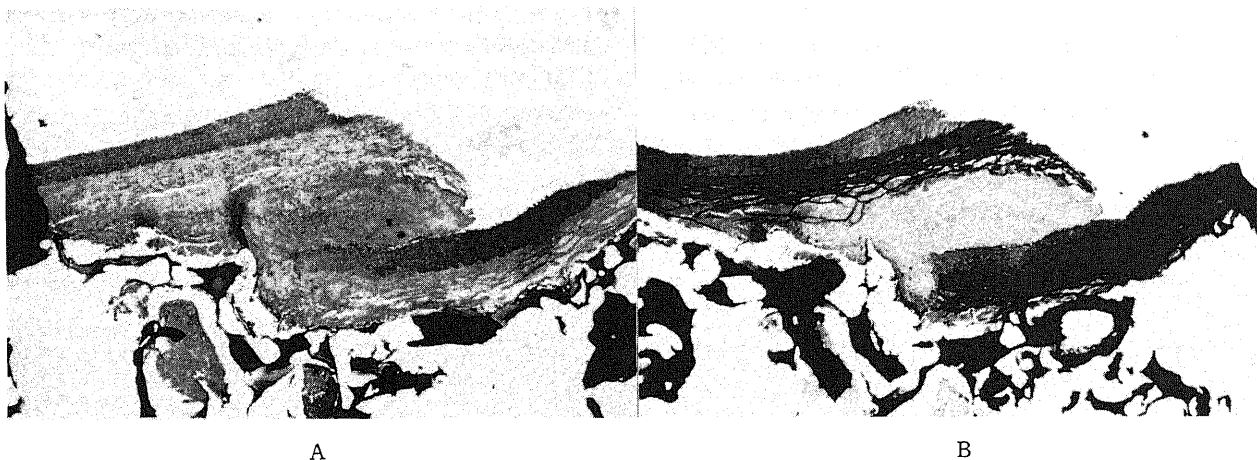


Fig. 8. Light micrographs showing the anastomotic site of femoral artery of dog 1 day after operation. There is a mass of blood clot at the interface of the telescoped anastomotic site. Inflammatory cellular infiltration is observed within and around the blood clot. Direction of flow is left to right. (A, HE; B, EVG. Original magnification $\times 10$).

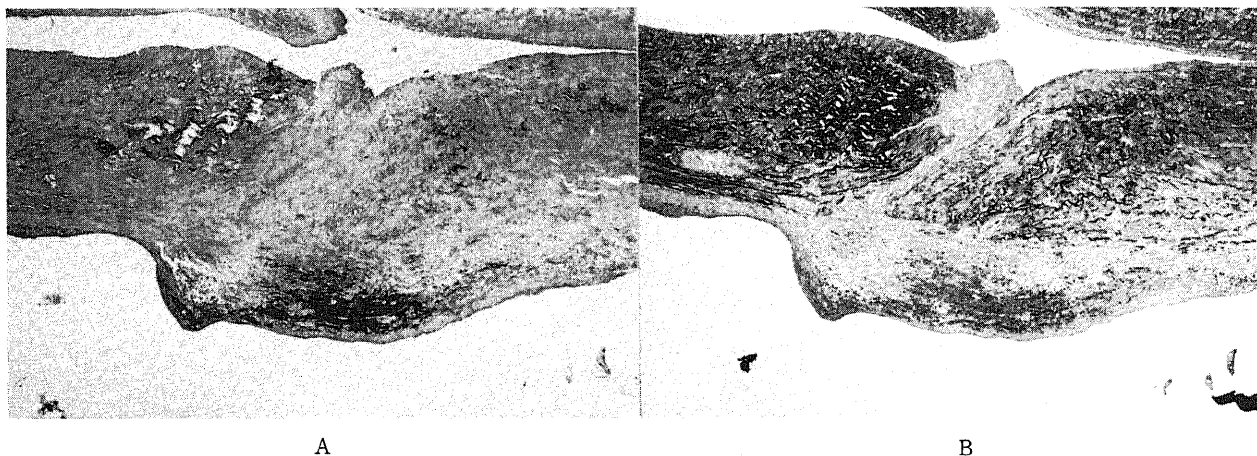


Fig. 9. Light micrographs showing the anastomotic site of femoral vein of dog 1 week after operation. Granulation tissue is formed, but mural thrombi are scanty inside the vein. Direction of flow is left to right. (A, HE; B, EVG. Original magnification $\times 10$).

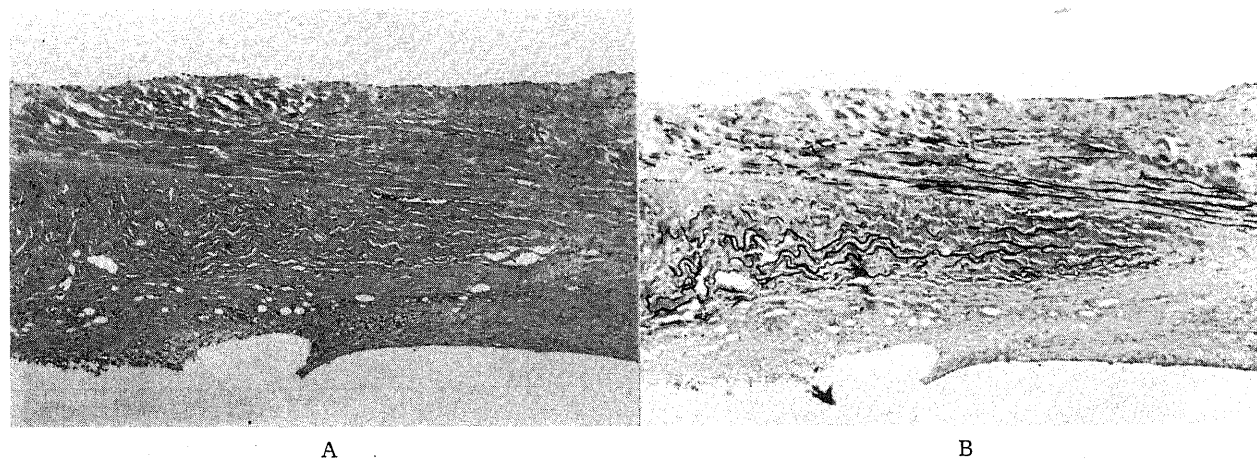


Fig. 10. Light micrographs showing the anastomotic site of femoral vein of dog 3 weeks after operation. Fibrous tissue is formed between the telescoped walls interrupting the media. Direction of flow is right to left. (A, HE; B, EVG. Original magnification $\times 20$).

340g と 530g, 平均 435g であった。1 カ月後 (n=2) では, 1200g と 1600g, 平均 1400g で正常血管部で断裂した。

Ⅲ. 病理組織所見の経時的变化

術後1日目: 重積した内筒血管の外膜と外筒血管の内膜の間には赤血球やフィブリンからなる凝血塊(血腫)がみられ, これらの血管外周を PUP-201 が包んでいた。若干の好中球の浸潤も血管壁, 内皮表面, PUP-201 にみられた。血管内腔に露出している内筒血管断端に薄いフィブリン血栓がみられるにすぎなかった(図8)。

術後1週間目: 内筒血管と外筒血管の血流面には腫大した内皮細胞と内膜の肥厚が認められた。重積面に生じた凝血塊には著しい大食細胞の浸潤と, 新生毛細血管と紡錘形の細胞(おそらく平滑筋細胞と線維芽細胞)の進入が認められた。しかしこの時期には太い膠原線維や弾性線維はほとんど形成されていなかった。接着剤と縫合糸の周囲には軽度の異物反応を伴う幼弱な肉芽組織が認められた(図9)。

術後2週間目: 内筒血管および外筒血管の内膜はとくに重積部に接して線維性肥厚が認められた。重積面の凝血塊は線維性

の肉芽組織によって置きかえられ, 太い膠原線維の沈着が認められたが, 弾性線維はみられなかった。ヘモジデリンを貪食した大食細胞も散在, 接着剤のまわりの肉芽組織は残存しているが好中球はほとんど認められなかった。

術後3週間目: この時期では重積した血管の厚みは減少し, 重積面の肉芽組織は薄い線維性組織によって置きかわっていた。吻合部の内, 外筒血管の内膜は血流面に沿ってほぼ平滑, 連続的に移行していた(図10)。

術後1カ月目: 吻合部は, 重積面に沿って内膜から外膜に斜行する線維性結合組織を残しているにすぎなかった。外膜は接着剤に接して線維性に肥厚し中膜はむしろ萎縮しており内膜はやや線維性に肥厚していた(図11)。

術後3カ月目: 内筒血管と外筒血管の癒合は完了し, 薄い線維性組織より成る癒痕が中膜を遮るように認められた。接着剤も膠原線維を主とする線維性組織によって取り囲まれ, 中膜の肥厚と内膜の線維性肥厚が目立った。

術後6カ月目: 3カ月目と同様であり, とくに重積部位は非重積部位の中核側と末梢側の血管壁とその厚さに差がなくス

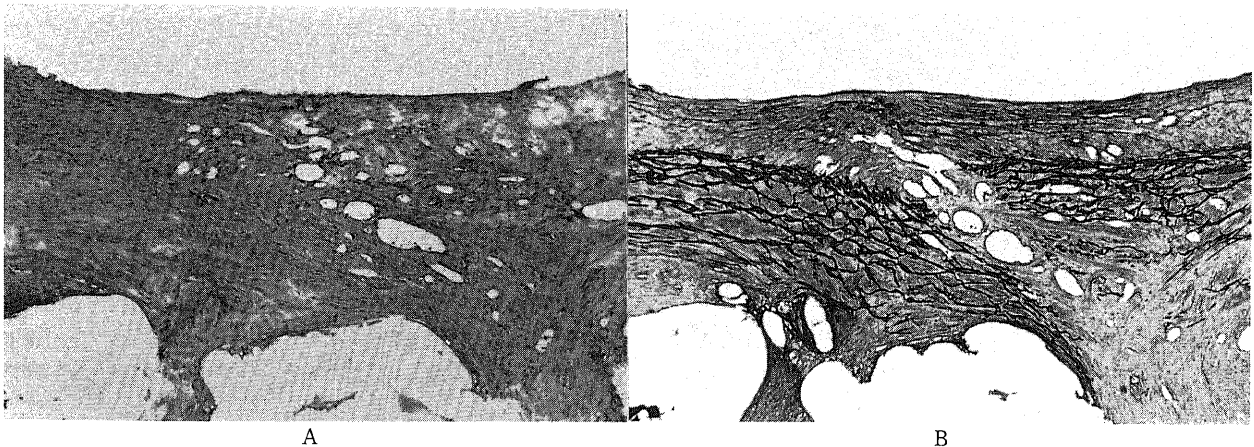


Fig. 11. Light micrographs showing the anastomotic site of femoral artery of dog 1 month after operation. Fibrous granulation tissue with dilated vessels is formed between the telescoped walls at the anastomotic site. Direction of flow is right to left. (A, HE; B, EVG. Original magnification $\times 20$).

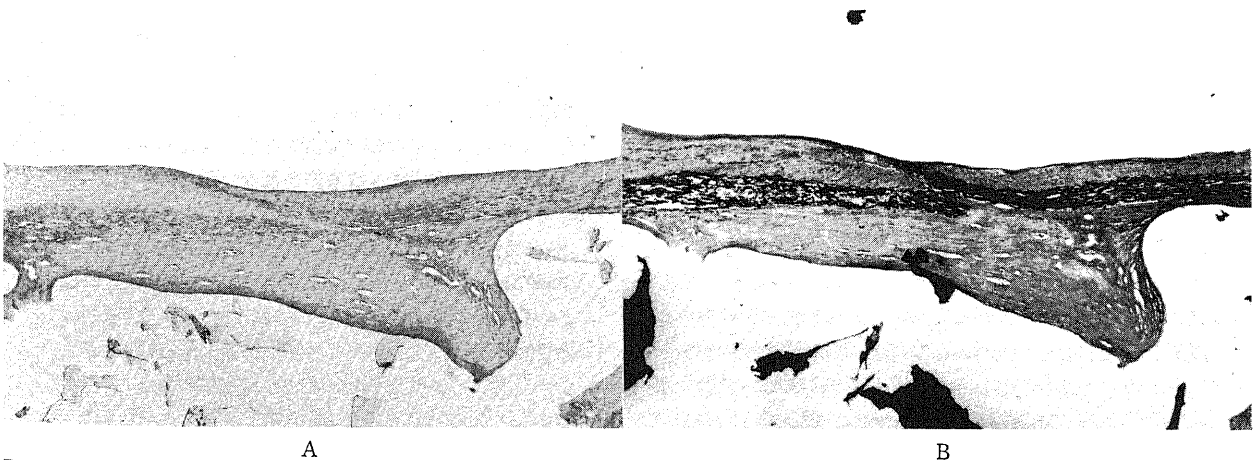


Fig. 12. Light micrographs showing the anastomotic site of femoral artery of dog 6 months after operation. There appears elastofibrotic union between the telescoped walls. Slight intimal hyperplasia and atrophy of the media are observed, but there is no thrombus. The inner surface of the anastomotic site is smooth. Direction of flow is right to left. (A, HE; B, EVG. Original magnification $\times 10$).

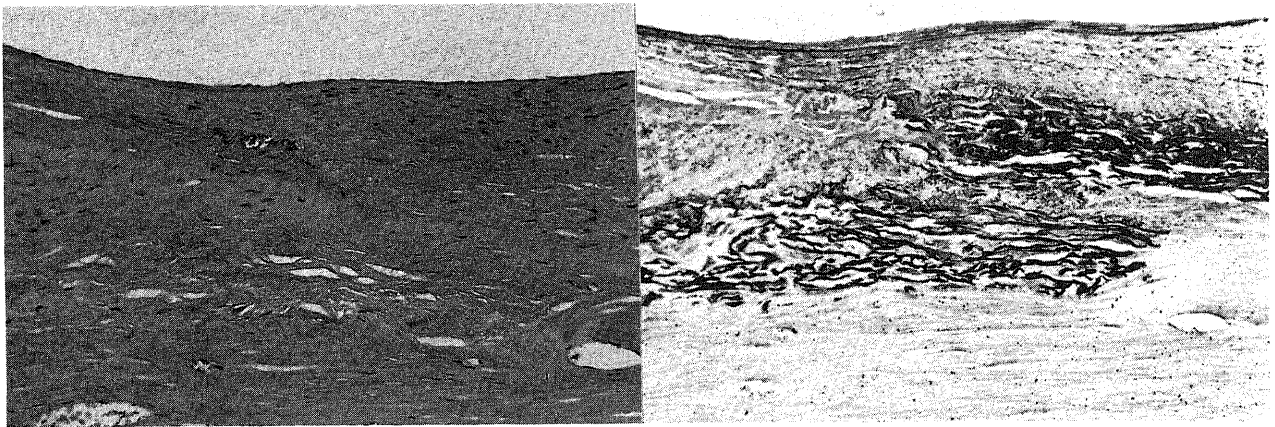


Fig. 13. Close-up of the anastomotic site of femoral artery of dog 6 months after operation. The blood capillaries are scanty, and collagen fibers with newly formed elastic fibers are abundant at the interface between the telescoped walls. Direction of flow is right to left. (A, HE; B, EVG, Original magnification $\times 50$).

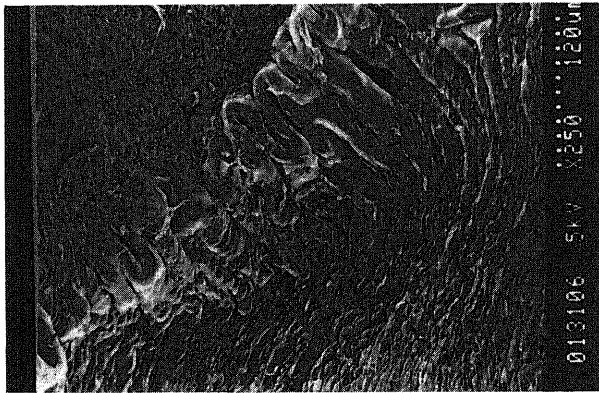


Fig. 14. Scanning electron micrograph showing the intraluminal surface of femoral artery of dog 6 months after operation which is covered with endothelial cells.

ムーズに移行していた。また、重積面の線維性組織には内、外筒血管外膜より伸びる弾性線維が重視し、このため吻合部での弾性線維の改築が進行していた。吻合部の前後で軽度の内膜の肥厚は残存していたが内膜面は平坦な内皮細胞で被われ、血栓は認められなかった(図12, 13)。走査電顕で観察すると、吻合部内膜面は、皺の少ない大型内皮細胞で被われていた(図14)。

術後1年目：6カ月目と同様であった。

以上の所見は動脈静脈ともほぼ同様であった。

考 案

接着剤、吻合法を含めた血管吻合の条件は、(1)確実なこと；もれないこと、破断しないこと、(2)容易な手技；誰が行なっても結果が同じであること、(3)狭窄閉塞を起こさないこと；生化学的適合、力学的適合、(4)血栓を作らないこと；異物が血液に触れないこと、乱流がないこと、(5)動脈瘤を作らないこと；力学的適合などが考えられる²⁰⁾。本実験ではこれらの条件を満たすように以下のように吻合法を工夫した。1針のみの支持糸で優れた接着剤を使い、吻合部は脆弱となりやすい接着部で血管壁を重ねる挿入法を用いることで、容易で漏れず必要十分な強度があり接着剤が血管内に露出しない吻合とした。

管腔の縫合で2ヶ所以上に針をかける場合には、その間隔を目分量で定めるために熟練を要するが、1針のみの支持糸の場合にはその必要がなく極めて簡便である。また、縫合糸はしばしば局所の炎症反応や血栓の原因となることから必要最小縫合を選んだ。さらに動脈では単なる重積血管挿入では内腔が狭くなる可能性があり²⁰⁾、これを避けるために縦に切開をいれて支持糸の操作が容易で吻合血管内腔が滑らかに移行し、接着剤が血管内に露出しない程度の吻合とした。静脈では壁が薄く柔らかいため縦切開を行なわなかったが、両端針の糸を用いて内腔から糸を通すことによって重積吻合を容易なものとした。また、血管の弾性に適合する生体弾性接着剤を用いることにより動脈硬化、動脈瘤などの発生を防止した。

その結果、縦切開も行なった動脈では片針を1方向に通すことのみにより、また静脈では両端針を用いることにより容易に吻合できた。血管に張力のかかるところでは、吻合部の両側で遮断したブルドッグ鉗子の位置を調節して血管が滑らかに移行するよう調節したが、症例によってはこの位置決めやや時間を要した。静脈では壁が薄く柔らかいため形を整えるのに動脈に比べると時間を要した。また静脈では壁が薄く円筒形の形態を保ちえない状態で接着剤を塗布して硬化を来し、その結果狭窄を来してまうことがあった。これを避けるために接着剤塗布後2～3分で一瞬遮断を解除し内腔を膨らませて対処した。動脈では壁に適度な弾性があるために静脈におけるような問題はなかった。術直後の吻合部からの血液の漏れはおおむね、圧迫止血できるもので血管内腔の開存も良好であった。これは接着剤の硬化後、接着剤の網目を通して血液がにじみだしていたもので、PUP-201の硬化時に発生する炭酸ガスによるスポンジ状の穴によると考えられた。PUP-201は必要以上の水分に触れると急激に硬化し泡が大きくなる傾向があるので接着面の水分を十分に拭き取ることが肝要であった。今回用いた重積血管挿入法は、血管内腔へ接着剤が露出するのを防ぎ、少ない支持糸で広い接合面を得るという利点があった。

細小血管における新しい吻合法はこれまでも報告されている。細小血管に対する挿入法はLauritzen¹⁰⁾、Stamatopoulosら¹¹⁾、Duminy¹²⁾がラットの大腿動脈を用いて縦切開を加えない挿入のみの方法で2針の支持糸で吻合を行ない、いずれも良好な成績であったと報告している。3者はそれぞれ異なる支持

糸のかけ方で行なっているが、2針の支持糸で接着剤を用いず挿入のみで吻合し、容易な手技としている点は共通している。

生体接着剤の条件として、生体適合性と扱いやすさがあり、生体適合性は力学的適合性と生化学的適合性に分けられる。力学的適合性には脈管の拍動に追従する弾力性と同時に拍動や血圧によって断裂しない抗張力がある。山口ら⁷⁾は接着剤と宿主血管との力学的適合性の要点は、接着初期においては拍動圧の吻合部の円周方向にかかる接着剤と宿主血管との応力の差を最小限にすることによって拍動下での接着力の低下あるいは接着剤と血管組織界面での剥離を回避すること、ならびに創傷治癒期から慢性期にかけては自然組織治癒を防げずに、かつ局所的な力学的不適合によって生じる血管壁の損傷あるいは偽性動脈瘤形成を阻止することとしている。生化学的適合性は、接着剤と組織表面の接着面における性質であるが、これには組織接着性と非異物性がある。組織接着性は生体での水分の存在下で接着力を発揮しその接着力が十分な強度をもつことが必要であり、非異物性では接着剤周囲に炎症反応が生じないこと、コラーゲンによるカプセル化が生じないこと、長期にわたって組織毒性、発癌性がないことが不可欠であり、また抗血栓性があり、吻合部の治癒後は生体に吸収されることが望ましいとされている²¹³⁻¹⁵⁾。

血管接着剤として松田ら²⁾はウレタンプレポリマーの生体組織接着剤 PUP-201 を開発した。彼らは成熟イヌ腹部大動脈を用いて血管吻合実験を行なった。腹部大動脈の側枝よりフォガティエー・カテーテルを挿入し、吻合部内腔で適度な大きさにバルーンを膨らませ、3～5針の支持糸を用いて吻合面を密着させて端々吻合を行なった。その結果、急性期、慢性期とも良好な結果を得たと報告している。

本実験で用いた接着剤 PUP-201 は親水性のエチレングリコール・プロピレングリコール共重合体の両末端をジイソシアネートでブロックしたウレタン系の高重合体の前駆体（プレポリマー）で、溶媒を全く含まず分子量が約4500の粘性液体である。両末端のイソシアネート基はきわめて反応性が高く、水と速やかに反応して炭酸ガスを放出してアミノ基に転換する。このアミノ基は未反応のプレポリマーのイソシアネート基と反応してウレア結合を形成し逐次高分子化反応が進行する。高分子化反応に伴って PUP-201 は粘度を増し液体からゾル状態、さらにゲル状態を経て固体となる。高分子化すると化学的にはポリエーテルウレタンウレアと呼ばれる固体の弾性ポリマーに変換する。生成したポリウレタンは人工心臓用の材料であるセグメント化ポリウレタンと化学的に同系統であり血圧を感じて追従するゴム弾性を有し繰り返し変形に耐える。

PUP-201 をこれまで医療分野で用いられている他の接着剤と比較すると、まずシアノアクリレート（アロンアルファ[®]）であるが、これは速乾性の強力なアクリル系の接着剤で、1960年ごろから医療分野での実験研究¹⁵¹⁰⁾が行なわれており、血管吻合においても良好な成績を治めたと報告されていた¹⁷⁾。しかし、のちにこの接着剤は硬化後に弾力性がなくなり、剥離によって大出血をきたすことも知られ、血管外科領域では使い難いと報告されている¹⁾。また、速乾性には優れるが接着面を十分に乾燥させる必要もあることから生体軟部組織には使い難いと考えられる。

フィブリン糊はすでに臨床応用されている。とくに生体との親和性に優れていることから血管外科領域では吻合部の止血、

治癒促進に用いられている。しかし、これらの点では有効である¹⁸⁾が、この接着剤のみによって血管を吻合接着するには接着力が不足している。

ゼラチン-レゾルシン-ホルマリンはフランスで開発されたゼラチンをゲル状にして防腐剤であるレゾルシンを加えた新しい接着剤¹⁹⁾で、フランスでは1977年ごろからすでに臨床応用されており大血管外科の分野で良好な成績を上げている²⁰⁾。あまり張力のかからない部位ではこの接着剤も今回の吻合法を用いて PUP-201 と同様な使い方ができる可能性がある。

PUP-201 は軟らかいミズアメの様な無色透明の液体であり、今回の実験ではプラスチック留置針の外筒を用いて吻合部外周に塗布した。水存在下で数分で硬化するのでその扱いは容易であった。硬化後も弾性があり接着力も十分であった。実際には、予備実験の段階で接着面となる外膜の剥離を十分行なわなかったところ、接着後、外膜ごとの剥離、破断がみられた。再接着を試みたが、接着剤がいかに優れていても接着する面に十分な強度がなければ、接着剤の適応とはならないことも思い知った。これは生体の柔らかく弱い組織の接着では重要な要素であろう。この接着剤は12ヶ月後においても完全に分解はされず、軽い線維化によって軽度のカプセル化が認められた。以上のように PUP-201 は長期に残存するという問題を除けば、きわめて優れた生体接着剤であると思われた。

発癌性についての検討では PUP-201 をラットの皮下に埋没し、20ヶ月間観察してみても腫瘍などは形成されず、むしろ12ヶ月までに生分解反応を起こして消滅したとの報告がある²¹⁾。今井ら²²⁾は Biomer (Ethicon), Cardiothane (Kontron) など5種類のポリウレタン系材料についてラットの皮下組織に埋没することにより、その腫瘍形成性組織反応などを比較検討しているが、腫瘍を形成する場合にはいずれも20ヶ月までに発生していた。本実験の12ヶ月までに腫瘍形成はみられず、また以上の報告を考慮すると PUP-201 はかなり発癌性の低い高分子化合物と推測される。

病理組織学的に検討すると、吻合部においては、血栓の器質化²³⁾と血管壁内血腫の器質化が重複して進行して、重積した血管が癒合しているものと解される。注目されることは、術後早期には重積した内筒血管の外膜と外筒血管の内膜との間の広い接合面に凝血塊が形成され、吻合血管外周の接着剤の助けを借りて止血が行なわれていること、意外に血流内膜面に形成される血栓は小さいことである。血栓ならびに凝血塊の大きさがその後の器質化を経て線維性癒合と最終的な線維弾性線維性癒合に影響を与えているものと考えられる。本実験では約2週間程度で器質化は進行し、約1ヶ月程度で完成し、その後は線維化癒合が徐々に進行し、細胞成分は徐々に消失して約1年で完全に癒合化した。術後早期には剥離時の脈管壁の障害、並びに接着剤や縫合糸による炎症反応によって起こる血管水腫などの壁肥厚が主な原因となって狭窄が生じ、後には内膜の肥厚と外膜の接着剤周囲の線維化や吻合部重積面の線維性癒合の癒合化によって吻合部血管に狭窄が生じるものと思われた。内膜の肥厚はかなり長期に吻合部の前後にわたってみられたが次第に軽減して行った。吻合部では重積面に一致して線維性肉芽組織が形成され、中膜を斜めに断裂するような形で連続性はみられなかったが術後6ヶ月目には接合面に弾性線維の新生をみる結合組織が充満し癒合の完成とともに滑らかな内膜面と連続性中膜を形成した。

耐圧試験, 抗張力試験においては両者とも十分な値を示した。特に1カ月の抗張力試験では2例とも正常血管部で断裂し, 吻合部の強度は十分であった。血管の部分的な弾力の不適合は, 動脈瘤の形成, 動脈硬化様変化の原因の一つと考えられる²⁴⁾が, 本吻合法では血管挿入並びに周囲に弾性のある接着剤を塗布することによって吻合部が血管に近い弾力で補強され, 動脈瘤などの変化を来さなかつたのであろう。

血管造影の結果は, 術直後は動脈では狭窄は少ないが, 静脈ではやや狭窄の傾向がみられた。これは静脈壁が薄いために内腔を保ち難いという吻合時の印象と一致した。術後1日から1週間までの細胞が増殖し器質化が進行している時期²⁵⁾と, 2週間から3週間の器質化が完成した時期, 1カ月から3カ月の線維化が進行している時期, 6カ月から12カ月の癒着化が進行し完全に治癒する時期とに分けて検討すると^{26,27)}, 動・静脈とも2週間から3週間でいったん狭窄が進行するが治癒が進むにつれて軽減した。これは先に述べたように術後早期の血管壁の水腫, 内膜の肥厚が徐々に軽快したためと思われた。狭窄は吻合部を中心に滑らかに狭くなっていた。これは術後早期では血管壁の水腫・内膜の肥厚があり, その後内膜の肥厚がいったん進行し, 再び徐々に軽快して行ったためと思われる。吻合部周囲を接着剤が取り囲むために補強になる半面, 接着剤によって吻合部血管周囲の外径が決まるために壁が水腫, 内膜の肥厚などによって内腔を狭め, 絞扼されて狭窄を生じ易くなるためと考えられた。

術後狭窄の原因一つである吻合時の血管壁の障害による壁肥厚を避けるには, 血管壁を挫滅しないこと, 特に内皮に障害を与えないように血管を把持するときは外膜を把持することが大切である。接着剤による血管吻合では外膜の十分な剝離が必要であるが, 内皮は愛護的に扱うことが重要であろう。

また吻合部に乱流があると壁肥厚の可能性があるが, 本実験では血液の流出する血管を中に挿入し形を整えることによって滑らかな吻合面を作成した。このことが血管の開存性につながり, また血栓形成を最小にできた主因であろう。

結 論

容易で確実な小血管吻合を目指し, 断端血管を一部重積挿入して生体弾性接着剤 PUP-201 を用いた1針のみの支持糸での吻合を工夫した。この吻合法をイヌ股動・静脈に応用し急性期, 慢性期における血行動態, 開存性と血管吻合癒合過程について検討し, 以下の結論を得た。

1. 1針のみの支持糸で血管内挿入と優れた接着剤 PUP-201 を用いる血管吻合法では, 止血と吻合に要する時間は約15分であり, 技術的にも容易であった。

2. 吻合部の狭窄度は動脈(静脈)で術直後 $14.3 \pm 5.2\%$ ($42.2 \pm 10.7\%$), 経過中最も狭窄の高度な2~3週間で $57.4 \pm 11.9\%$ ($70.9 \pm 9.3\%$), 最終的には6~12カ月で $30.4 \pm 12.2\%$ ($40.6 \pm 10.3\%$)で良好な開存性を得た。

3. PUP-201 は優れた親水性と弾力性を有していた。血管を部分的に重積することにより動脈瘤形成や剝離を防止し, 血栓の形成を少なくすることができた。接着性は良好で抗張力, 耐圧とも十分な強度を示し1カ月では正常血管部以上の強度であった。

4. 吻合部における病理学的所見は, 1週間までに大食細胞, 平滑筋細胞, 線維芽細胞などが増殖し, 挿入血管外膜と外

筒血管内膜の間の凝血塊と内筒血管断面の血栓を器質化して治癒が進行し, 3週間で器質化はほとんど完成し, 1カ月で線維化が進行し3カ月ごろには線維性癒合が完了した。吻合部の内筒と外筒血管の中膜の連続性は6カ月ごろより生じた線維性癒合部への弾性線維の沈着とともに回復した。吻合部内腔面は早期に内皮細胞で被われ, 内膜線維性肥厚は残ったものの術後6カ月ごろには血管壁は滑らかに移行していた。

5. 狭窄の原因は急性期では内膜と接着剤周囲や吻合部周囲の炎症反応と凝血塊によるものであり, 慢性期では吻合部治癒過程に伴う器質化と癒着化によるものと推測された。

以上, 本血管吻合法はある程度の血管内腔狭窄を惹起し, 治癒過程が遅延するという欠点はあるものの, きわめて技術的に容易で確実に接合することから臨床応用が可能であると考えた。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 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深甚なる謝意を捧げます。PUP-201 を快く提供して頂いた国立循環器病センター 研究所生体工学部松田武久教授に深謝いたします。本研究を直接御指導, 御教示頂きました浦山 博講師に心より謝意を表します。また, 御指導, 御助言を頂きました第一病理学教室中西功夫教授, 勝田省吾助教授, 岡田仁克博士に深く感謝致します。実験にご協力頂いた中央検査病理部に感謝致します。

なお本論文の一部は, 第32回日本脈管学会総会(1991, 東京)において発表した。

文 献

- 1) 松田武久, 富野哲夫, 伊藤哲雄, 山口敏広, 山形 専, 岩田博夫, 笹木秀幹, 中島伸之, 高野久輝, 阿久津哲造: 新しい医用弾性接着剤: 分子設計概念と基本特性. 人工臓器, 15, 174-177 (1986).
- 2) 松田武久, 中島伸之: 接着剤. 臨外, 43, 313-320 (1990).
- 3) Acland, R.: Signs of patency in small vessel anastomosis. Surgery, 72, 744-748 (1972).
- 4) 延吉正清: 冠動脈造影法. 臨床心臓カテーテル法(延吉正清著), 第一版, 99-161頁, 医学書院, 東京, 1988.
- 5) 黒川良望: 炭酸ガスレーザーを用いた細小動脈吻合の実験的研究. 日本心臓外科学会雑誌, 19, 111-117 (1989).
- 6) 芦沢賢一, 近藤治郎, 中村俊一郎, 梶原博一, 真下好勝, 蔵田英志, 熊本吉一, 松本昭彦: 各種人工血管吻合部抗張力の比較検討. 人工臓器, 16, 1453-1456 (1987).
- 7) 山口敏広, 松田武久, 岩田博夫, 林紘三郎, 安達盛次, 安藤太三, 中島伸之: 新しい外科用弾性接着剤の血管外科への応用(特に血管吻合部の力学的性質の変化について). 人工臓器, 17, 734-738 (1988).
- 8) Sully, L., Nightingale, M. G., O'Brien, B. M. & Hurley, J. V.: An experimental study of the sleeve technique in microarterial anastomoses. Plast. Reconstr. Surg., 70, 186-192 (1982).
- 9) Lauritzen, C. & Bagge, U.: A technical and biomechanical comparison between two types of microvascular anastomoses. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 13, 417-421 (1979).

- 10) Lauritzen, C.: A new and easier way to anastomose microvessels. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, **12**, 291-294 (1978).
- 11) Stamatopoulos, C., Biemer, E., Stock, W. & Zechner, W.: Microvascular anastomosis by invagination. *J. Cardiovas. Surg.*, **23**, 130-134 (1982).
- 12) Duminy, F. J.: A new microvascular "Sleeve" anastomosis. *J. Surg. Res.*, **46**, 189-194 (1989).
- 13) 筏 義人: 高分子材料と生体適合性. *人工臓器*, **17**, 446-449 (1988).
- 14) 今西幸男, 伊藤嘉浩: 最近の複合材料の生体親和性. *日本心臓外科学会雑誌*, **19**, 53-61 (1988).
- 15) 稲生綱政, 吉村敬三, 古川俊隆, 水野克巳, 太田和夫: 臓器・組織の接着剤. *外科治療*, **4**, 384-392 (1961).
- 16) 半田 肇, 太田富雄, 安藤協三, 松井 昌: 新しい組織接着剤 EDH-Adhesive の外科的並びに口腔外科的应用について. *最新医学*, **17**, 729-743 (1962).
- 17) 吉村敬三, 小池 正, 古川俊隆, 水野克巳, 太田和夫, 高田真行, 稲生綱政: 接着剤の外科的应用. *外科診療* (昭38, 6), **5**, 638-648 (1963).
- 18) 名越正樹, 三島好雄, 久米新一郎, 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**, 2369-2374 (1986).
- 19) 松田捷彦, 田村暢成, 岩倉 篤: 新しい接着剤 GRF を用いた血管吻合の基礎的研究および臨床応用. *脈管学*, **31**, 920 (1991).
- 20) Bachet, J., Guilmet, D., Goudot, B., Dreyfus, G., Brodaty, D., Dubois, C. & Delentdecker, P.: Use of the Gelatine-Resorcine-Formol glue in type a acute dissection of the aorta. A 14-year experience. *脈管学*, **31**, 921 (1991).
- 21) 松田武久, 中島伸之, 伊藤哲雄: 新しい医用弾性接着剤の開発 慢性期における発ガン性とジイソシアネートの種類について. *人工臓器*, **18**, 405-408 (1989).
- 22) 今井庸二, 渡辺昭彦: ポリウレタン系材料の腫瘍形成性について. *人工臓器*, **16**, 1329-1332 (1987).
- 23) 岡田仁克: 閉塞性血栓の器質化: 光学顕微鏡及び電子顕微鏡による観察. *十全医会誌*, **91**, 967-980 (1982).
- 24) 臼井由行, 清水康廣, 内田發三, 寺本 滋: ダクロン人工血管の器質化がコンプライアンスに及ぼす影響について. *人工臓器*, **17**, 675-678 (1988).
- 25) Krag, C., Holck, S., DeRose, G., Lyczakowski, T. & Freeman, C. R.: Healing of microvascular anastomoses. *Scand J. Plast. Reconstr. Surg.*, **16**, 267-274 (1982).
- 26) Acland, R. D. & Trachtenberg, L.: The histopathology of small arteries following experimental microvascular anastomosis. *Plast. Reconstr. Surg.*, **59**, 868-875 (1977).
- 27) Lidman, D. & Daniel, R. K.: The normal healing process of microvascular anastomoses. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, **15**, 103-110 (1981).

An Experimental Study of a New Telescope Method of Small Vessel Anastomosis Using Surgical Adhesive
Kei Tsuchida, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **101**, 838—847 (1992)

Key words surgical adhesive, PUP-201, sleeve anastomosis, telescope anastomosis, vascular anastomosis

Abstract

A new and simple method of small vessel anastomosis was developed using a telescope technique and a new elastomeric surgical adhesive (PUP-201). This method was applied to femoral vessels in 25 dogs. After dividing the right femoral artery, the end of the recipient vessel (RV) was longitudinally incised, and the end of the donor vessel (DV) was invaginated into the RV with only one stay suture. Then PUP-201 was applied to the anastomotic site. The same method was applied to the left femoral vein without incision. After 5 minutes of PUP-201 application, the clamps were released. The dogs were sacrificed immediately after operation (0 day) and at 1 day, 1, 2, 3 weeks, 1, 3, 6 and 12 months after the operation. PUP-201 acted as a surgical adhesive, becoming solid with water absorption within several minutes. Forty-six of 50 anastomotic sites were patent in long-term observation, and other 4 anastomotic sites were occluded because of infection. The stenoses of the patent anastomotic sites in arteries were $14.3 \pm 5.2\%$ (0 day, n=3), $39.9 \pm 6.9\%$ (1~7 days, n=6), $57.4 \pm 11.9\%$ (2~3 weeks, n=4), $36.0 \pm 20.0\%$ (1~3 months, n=6), $30.4 \pm 14.2\%$ (6~12 months, n=4), and those in veins were $42.2 \pm 10.7\%$, $62.5 \pm 8.6\%$, $70.9 \pm 9.3\%$, $49.5 \pm 19.1\%$, $40.6 \pm 10.3\%$. The bursting strength of the anastomotic site was over 500 mmHg and the tensile strength was 435 g (n=2) immediately after the operation. On the 30th postoperative day, the bursting strength was over 500 mmHg and the tensile strength was over 1400 g (n=2). In histological observations, blood clots were formed at the interface between RV and DV which were telescoped at the anastomotic site. Then spindle-shaped cells, probably smooth muscle cells, and fibroblasts, macrophages and blood vessels ingrow into the clots. Organization proceeded with rapid removal of the blood clot by the macrophages. Collagen and elastic fibers were produced by spindle-shaped cells, and the organization of the anastomotic site was completed. Cell proliferations in vessel walls were the principal cause of stenosis, but they were reduced ultimately. From the result of the present study, it is concluded that this method can be clinically applied in small vessel anastomosis.