

Expanded polytetrafluoroethylene人工血管による 門脈再建術。特に治癒過程の検討。

著者	大熊 恒郎
号	1522
発行年	1983
URL	http://hdl.handle.net/10097/19613

論文内容要旨

目 的

消化器癌の手術の際、癌の浸潤や根治性の向上のため、門脈を合併切除したり、損傷の為門脈を切除せざるを得ない場合があるが、この際門脈の血行再建は不可欠である。再建方法には種々あるが安全性、根治性を考慮すれば人工血管移植が望ましい。しかるに、これまで血管外科では消化器、特に消化管切開を伴う汚染の危険のある部位での人工血管移植は禁忌とされてきた。静脈用 Expanded polytetrafluoroethylene (以下E-PTFEと略す)人工血管はこの様な時の再建材料としての適性が指摘されてきたが、消化器の手術に併用して安全であるか否かを検討した報告は未だみられていない。そこで犬門脈にE-PTFE人工血管を移植し、消化器癌の際あるいは消化器損傷を伴う外傷の際にも、E-PTFE人工血管が臨床的に安全に使用出来るかを実験的に検討した。また他方静脈用E-PTFEが組織侵入という意味で non porous であることに着目し、人工血管の治癒過程のなかでこれまで議論のあった新生内膜を覆う内皮の由来について形態学的な観察から検討した。

方 法

雑種成犬 40 頭の門脈の一部を切除しここに長さ 20～30 mm の静脈用 E-PTFE 人工血管を移植した。門脈の遮断に先だってヘパリンナトリウム 1 mg / kg を静脈内投与した。これ等を四群に分けた。A 群 20 頭は対照群として人工血管移植のみとし、B 群 13 頭は胆道・消化管手術のモデルとして人工血管移植後に Roux en Y による総胆管空腸吻合術を施行。同様な意味で C 群の 3 頭では *Esherichia coli* $1.5 \sim 30 \times 10^8$ 個を人工血管周囲に散布し、また D 群では自家胆汁 10 ml を散布した。これら実験動物を時期を変え屠殺し、摘出標本で経時的な変化を観察した。観察は最長 4 年 8 ヶ月におよぶが、これ等は途中門脈造影で開存を確かめている。標本は長さの計測の後二分し、一方はホルマリン固定し Haema toxylin - Eosin, Elastica - Masson, Azan - Mallory の各染色を施し光学顕微鏡的観察にあて、他方はグルタルアルデヒドにて固定し走査電子顕微鏡で内腔面、断面からの観察をおこなった。新生内膜の厚さを人工血管からの観察をおこなった。新生内膜の厚さを人工血管の両端と中央部で測り、また内膜の厚さとその栄養血管の存在との関係をしらべた。人工血管の周囲の炎症反応として外周をとりまく癒痕組織の厚さを計測した。

結果および考案

1. 開存成績：2 頭が 24 時間以内の早期閉塞をきたして死亡した他は、残り 38 頭中 31 頭で人

工血管は開存しており開存率は82%であった。また各群間には差がなかった。これは同一材料を用いた他の報告の成績にならぶものである。この開存率は対象とする疾患を考慮すれば、臨床応用上は一応満足すべきものと考えられ、また晩期閉塞例で求肝性の側副血行路が発達し門脈圧もさほど亢進していないことから、一時的な導管としての機能を果たすことも重要と思われた。

2. 内皮化 (endothelialization) : 血管内皮は当初は吻合部を越えての新生内膜の伸展と共にやはり宿主門脈内皮から中央部に向い一様な膜状の伸展を示すが、やがてその一部から細く長い内皮細胞からなる偽足様突起があらわれる。この突起状の内皮細胞はより中央部の器質化の始まった血栓膜上に付着し、そこで細胞集塊を形成し、さらにまた新たな偽足様突起をだし、次々と小細胞集塊をつくる。このような過程を繰り返し島嶼状の内皮による被覆が伸展するのが見られた。

3. 新生内膜形成過程 : 新生内膜は移植後すぐに両端では宿主門脈から吻合部を越えて人工血管側に侵入する組織としてみられ、また中央部では初期血栓膜から線維素が析出し、これが変性再構築されてきた所謂 collagen mat あるいは fibrin mat として認められた。この過程には初期は流血中の白血球系の細胞の関与が強く、後には線維芽細胞の役割が主であると思われた。このような構造は内皮細胞による被覆が伸展するうえで重要な役割を持っており、前述したような内皮細胞偽足様突起の付着の前堤となっている。

4. 内皮の由来 : 内皮化の過程で内皮細胞はいかなるかたちでも単独・孤立性に存在することはなく、全ての内皮細胞は連続を保っており何れかの吻合部の宿主門脈内皮細胞に辿ることができた。従って、人工血管の新生内膜を覆う内皮細胞は宿主門脈に由来する。

5. 吻合部新生内膜の肥厚 : 新生内膜は吻合部で最も厚く、縫合方法によっては狭窄が高度となり閉塞の原因となり得る。

6. 器質化した新生内膜の厚さ 0.20 mm を越える部分ではその内に栄養血管が存在した。

7. fibril length 4~8 μ の静脈用 E-PTFE 人工血管は消化器手術のモデルとしての各種刺激に対しても開存性、内膜の厚さ、外側の癒痕組織の厚さ、治癒過程などの上で対照群に比べ差はなく安定であるため、比較的安全に消化器手術にも併用することができる。

審 査 結 果 の 要 旨

消化器癌手術の際に根治性を高める為に、門脈合併切除が望ましい場合が少なくない。この際の門脈の再建には人工血管による門脈置換が望まれる。しかし感染の危険のある部位への人工材料の移植はこれまで禁忌とされてきた。本研究では、組織適合性に優れ、静脈置換での開存率が良好とされる静脈用 Expanded polytetrafluoroethylene (E-PTFE)人工血管の門脈再建への応用の可能性を、実際に即した実験モデルを作製して検討を加わっている。また新生内膜の形成、とりわけ内皮化の過程を形態学的に観察し、内皮細胞の由来および伸展の様子についてこれまで報告されたことの無い新しい所見をとらえている。

実験は市販の動脈用のものとはことなり、fibril lengthが4~8 μ と短い静脈用E-PTFE人工血管で成犬40頭の門脈を置換したが、これを4群に分け、胆道・消化管手術のモデルとして総胆管空腸吻合術、自家胆汁の散布、培養大腸菌の散布などを併用した3群と、対照群として人工血管移植だけの群で比較検討している。観察は最長4年8ヶ月の長期に及び門脈造影、摘出標本の光学顕微鏡、走査電子顕微鏡により経時的検討をしている。その結果、門脈置換に於ける開存率は82%と優れていることが確認され、またモデル群と対照群との間の開存率は同じで消化管手術時の応用の可能性を明らかにしている。

さらに新生内膜の形成過程では、次の様な特徴をとらえている。内皮細胞は宿主門脈内皮から吻合部を越え、内皮下層と共に人工血管側に侵入する。当初、内皮は長軸方向に膜様の伸展をすがるが、より中央部では内皮細胞が特徴的な偽足様の突起を形成し、中央側の血栓膜上に着床し、一層の扁平な内皮細胞集塊を作る。この集塊は再び偽足様突起を形成し、更に中央部に細胞集塊を作るという過程を繰り返して、島嶼状の被覆を進め、やがて内皮化が完成する。内皮化の過程で、いかなる部位でも内皮細胞が孤立性に存在することはなく、全ての内皮細胞は互いに連続を保っていた。この様な観察でこれまで不明瞭であった内皮の伸展過程を内皮化の要件と共に示し、同時に新生内皮細胞の由来についても示唆に富む所見を示している。次に組織計測学的な研究では、人工血管内腔面に開口を有する新生内膜の栄養血管の存在する厚さの限界0.2mmを示した。また人工血管の各種刺激に対する反応を人工血管周囲の瘢痕組織の厚さとして計測し、やはり対照群とモデル群との間に差異がないことを認めている。

以上、静脈用Expanded polytetrafluoroethylene人工血管を門脈置換に応用し、消化器手術時の応用についても安全に使用できることを明らかにし、更に新生内皮細胞の由来、伸展様式について新知見を加えたことは、臨床応用の途を開くとともに、人工血管移植後の内皮形成過程の解明に貢献するもので、学位授与に値する。