

学 位 論 文 題 名

Experimental replacement of the thoracic inferior vena cava with a high-porosity expanded polytetrafluoroethylene graft wrapped in an omental pedicle flap: results of a preliminary experiment

(有茎大網被覆 high-porosity ePTFE 人工血管の胸部下大静脈置換に関する実験的検討：初期結果)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

近年、胸部外科領域において、肺癌・縦隔腫瘍による静脈閉塞例に対して、静脈血行再建術を施行する機会も増加しているが、未だ満足し得る開存成績は得られていない。本研究では大静脈再建術の成績向上を目的として、胸部下大静脈置換モデルにおいて、良好な器質化特性を有するhigh-porosity expanded polytetrafluoroethylene(ePTFE)人工血管に創傷治癒促進作用を有する有茎大網を被覆し、その開存成績および修復治癒について検討した。

【材 料 と 方 法】

動物は7-20Kgの雑種成犬12頭を使用した。すべての手術は北海道大学医学部「動物実験に関する指針」に従って行った。全身麻酔下に実験犬の胸部下大静脈を、テフロンにより螺旋状に外側を補強した長さ40mm、内径10mm、繊維長60 $\mu$ mのhigh-porosity ePTFE人工血管によって置換した。血管吻合はすべて6-0モノフィラメント・ポリプロピレン糸を用いて連続縫合にて行った。その後引き続き移植人工血管を有茎大網により全周性に被覆、固定した群(大網被覆群)および大網被覆を行わない群(非被覆群)の2群を作成した。両群とも各6頭モデルを作成した。評価方法は移植4週後に犬を犠牲死させて人工血管を摘出し、開存の有無、組織治癒を評価した。肉眼的観察、Hematoxylin-eosin (HE) 染色・Azan染色・抗 $\alpha$ -actin抗体染色による組織学的検討、走査電子顕微鏡による観察を行い、定量的評価として人工血管内腔面の光沢のある平滑な仮性内膜が形成された領域、すなわちthrombus-free areaを測定し検討した。測定値は人工血管内腔面の総面積に対するthrombus-free areaの面積の比で表し、各群のmean $\pm$ S Dを求めた。有意差検定にはWilcoxon testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結 果】

開存成績。大網被覆群の開存率は100%であった。非被覆群の開存率も100%であったが、1例で変形短縮を認めた。

肉眼的観察所見。大網被覆群の人工血管内腔面は、ほぼ全域において光沢のある平滑な仮性内膜の形成が認められたが、非被覆群の人工血管内腔面は中央部に広く赤色血栓線維素膜の形成が認め

られた。thrombus-free areaは大網被覆群が $89.8 \pm 13.8\%$ 、非被覆群が $66.0 \pm 17.1\%$ であり、両群間に有意差を認めた( $p = 0.046$ )。

組織学的所見。HE染色標本においては、大網被覆群は均一な仮性内膜が人工血管の全長にわたり形成され、人工血管壁内に線維芽細胞やマクロファージの多数の細胞侵入および毛細血管新生を認め、毛細血管は仮性内膜内にまで伸長していた。非被覆群は人工血管壁内に細胞侵入および毛細血管新生を認めたが、侵入細胞数は少数であった。Azan染色標本においては、大網被覆群は吻合側および中央部の人工血管側の仮性内膜で線維化が認められたが、非被覆群の仮性内膜では線維化はほとんど認められなかった。抗 $\alpha$ -actin抗体を用いた免疫組織化学においては、大網被覆群は仮性内膜内腔側で平滑筋細胞の進展が認められたが、非被覆群では平滑筋細胞はほとんど認められなかった。

走査電子顕微鏡所見。大網被覆群では肉眼的に光沢のある平滑な仮性内膜がみられた部位に一致して、血流方向に配列する楕円形の内皮細胞様細胞を認めた。

### 【考 察】

従来、臨床において静脈血行再建に主に用いられる代用血管は、繊維長が $30 \mu\text{m}$ のリング付ePTFE人工血管が主体であった。しかし、この $30 \mu\text{m}$ のePTFE人工血管は抗血栓性は高いものの、壁交通性が不十分であり、器質化が不良で晩期閉塞も懸念され、事実、臨床例での上大静脈再建後の開存率は約70%と報告されている。

そこで、本研究では壁交通性の面から新たに人工血管の繊維長を見直し、良好な器質化特性を持つ繊維長 $60 \mu\text{m}$ のhigh-porosity ePTFE人工血管を使用し、その有用性について検討を行った。high-porosity ePTFE人工血管は経壁性に毛細血管侵入がみられ、内皮化と内膜の安定性が良好であることが動脈系において報告されており、静脈系においても同様の効果を期待した。そして、さらに仮性内膜の完成を早める工夫として、細胞放出作用、血管新生作用、吸収作用、免疫作用などの多彩な機能を持ち、良好な創傷治癒促進作用をもつ有茎大網を人工血管周囲に被覆した。

本実験では大網被覆群は、移植後4週にて全例開存しており、内皮化の促進が認められ、吻合部から遠位の人工血管中央部においても良好な線維化の促進が認められた。修復治癒機転としては、人工血管壁内への経壁性の線維芽細胞・マクロファージの侵入細胞数の増加と毛細血管新生が関与しているものと推察された。high-porosity ePTFE人工血管に有茎大網を被覆することにより、人工血管そのものの良好な壁交通性と、大網生理機能の相互作用によって、人工血管壁内侵入細胞数が増加し、線維化、器質化、内皮化という人工血管の修復治癒が促進されたものと考えられた。

### 【結 語】

繊維長 $60 \mu\text{m}$ のhigh-porosity ePTFE人工血管は有茎大網を被覆することにより、良好な開存成績および内皮化の促進を示し、胸部大静脈再建用の人工血管としてきわめて有用である可能性が示唆された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 慶 秀  
副 査 教 授 加 藤 紘 之  
副 査 教 授 金 田 清 志

## 学位論文題名

### Experimental replacement of the thoracic inferior vena cava with a high-porosity expanded polytetrafluoroethylene graft wrapped in an omental pedicle flap: results of a preliminary experiment

(有茎大網被覆 high-porosity ePTFE 人工血管の胸部下大静脈置換に関する実験的検討：初期結果)

近年、胸部外科領域、特に肺癌・縦隔腫瘍による静脈閉塞例に対して、静脈血行再建術を施行する機会が増加しているが、未だ満足し得る開存成績は得られていない。本研究では胸部下大静脈置換モデルを用いて、high-porosity ePTFE人工血管に創傷治癒促進作用を有する有茎大網を被覆し、その開存成績および修復治癒について検討した。

動物は7-20Kgの雑種成犬を使用した。全身麻酔下に実験犬の胸部下大静脈人工血管によって置換した。人工血管はテフロンにより螺旋状に外側を補強した長さ40mm、内径10mm、繊維長60 $\mu$ mのhigh-porosity ePTFEを用いた。血管吻合はすべて6-0モノフィラメント・ポリプロピレン糸を用いて連続縫合にて行った。その後引き続き移植人工血管を有茎大網により全周性に被覆、固定した群(大網被覆群)および大網被覆を行わない群(非被覆群)の2群を作成した。両群とも各6頭のモデルを作成した。評価方法は移植4週後に犬を犠牲死させて人工血管を摘出し、開存の有無、組織治癒を評価した。肉眼的観察、Hematoxylin-eosin(HE)染色・Azan染色・抗 $\alpha$ -actin抗体染色による組織学的検討、走査電子顕微鏡による観察を行い、定量的評価として人工血管内腔面の光沢のある平滑な仮性内膜が形成された領域、すなわちthrombus-free areaを測定し検討した。測定値は人工血管内腔面の総面積に対するthrombus-free areaの面積の比で表し、各群のmean $\pm$ SDを求めた。有意差検定にはWilcoxon testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

開存成績は大網被覆群は全例開存しており開存率は100%であった。非被覆群の開存率も100%であったが、1例で変形短縮を認めた。肉眼的観察所見では大網被覆群の人工血管内腔面は、ほぼ全域において光沢のある平滑な仮性内膜の形成が認められたが、非被覆群の人工血管内腔面は中央部に広く血栓線維素膜の形成が認められた。thrombus-free areaは大網被覆群が $89.8 \pm 13.8\%$ と有意に広く内皮化の促進が示された。組織学的所見ではHE染色標本においては、大網被覆群は均一な仮性内膜が形成され、人工血管壁内に線維芽細胞やマクロファージの多数の細胞侵入および毛細血管新生を認め、毛細血管は仮性内膜内にまで伸長していた。非被覆群は人工血管壁内に細胞侵入および毛細血管新生を認めたが、侵入細胞数は少数であった。Azan染色標本においては、大網被覆群は中央部の人工血管側の仮性内膜で線維化が認められたが、非被覆群の仮性内膜では線維化はほとんど認められなかった。抗 $\alpha$ -actin抗体染色標本においては、大網被覆群は仮性内膜内腔側で平滑筋細

胞の進展が認められたが、非被覆群では平滑筋細胞はほとんど認められなかった。走査電子顕微鏡所見では大網被覆群では肉眼的に光沢のある平滑な仮性内膜がみられた部位に一致して、血流方向に配列する楕円形の内皮細胞様細胞が確認された。

以上の結果より、繊維長60 $\mu$ mのhigh-porosity ePTFE人工血管は有茎大網を被覆することにより、良好な開存成績および内皮化の促進を示し、胸部大静脈再建用の人工血管としてきわめて有用である可能性が示唆された。

口頭発表において金田清志教授より人工血管移植後の修復治癒過程、細胞侵入の時期、移植後早期における有茎大網の効果、腹腔内と胸腔内における有茎大網の効果の違い、長期結果、人工血管口径について、安田慶秀教授より人工血管の素材、繊維長と抗血栓性との関係、細胞の成熟度、人工血管の長さ、内皮化の機序、臨床応用について、加藤紘之教授より長期における有茎大網の状態について、村下十志文講師より抗凝固療法の有無についての質問があったが、申請者はおおむね妥当な回答をした。

胸部大静脈再建用人工血管として有茎大網被覆high-porosity ePTFE人工血管の有用性を明らかにした本研究の意義は大きく、審査員協議の結果、本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと判定する。