

溶解性支持器と接着剤を用いた無縫合微小血管 吻合の実験的研究

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：半田 肇教授）

山 形 専

〔原稿受付：昭和56年11月9日〕

Experimental Studies of Nonsuture Microvascular Anastomosis Using Soluble PVA Tube and Plastic Adhesive

SEN YAMAGATA

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

A fast, easy anastomotic technique with a high patency rate would facilitate the development of microvascular surgery. This article described a new nonsuture method of microvascular anastomosis using a soluble tube made of polyvinyl alcohol (PVA) as an internal stent and plastic adhesive. For end-to-end anastomosis, three types of straight tubes were studied: one tube with a monolayered wall and two bilayered tubes of different thickness. The layers of the bilayered tubes consisted of PVA of different degree of solubility. As a plastic adhesive, isopropyl 2-cyanoacrylate was employed. Anastomoses were easily performed on the common carotid arteries of rats, and macroscopic, angiographic, and histologic investigations were carried out at intervals ranging from 7 days to six months. The patency rates were 81% for the monolayered tube, and 92% and 98% for the bilayered tube. No aneurysm was observed. For end-to-side anastomosis, T-shaped tubes were made. The wall of the tube consisted of three concentric layers made of two PVA's with different solubilities. Anastomoses were carried out on the both common carotid arteries of rats. Although on the first evaluation, 2 weeks after operation, the patency rates were more than 90%, anastomotic aneurysms developed in high rate in cases where the anastomosis was performed with minimal adhesive. However, no aneurysm was observed in cases where the anastomotic site was reinforced by adding plastic adhesive after the anastomosis was completed and the blood flow was reestablished. Moreover, in this group a high patency rates (95%) was maintained even at the second evaluation, 3 months after operation.

Key Words: Microsurgery, Cyanoacrylate, Anastomosis, Polyvinyl Alcohol, Soluble Tube.

索引語：微小外科，シアノアクリレート接着剤，血管吻合，ポリビニールアルコール，溶解性支持器。

Present address: Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Kawahara-cho 54, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606.

I 緒 言

血管外科における基本的手技である血管吻合術において、その吻合操作を容易に短時間でできる目的のために、従来の手縫法に代る種々の無縫合法が考案・検討されて来ている。一方、近年における microsurgery の開発・進歩は目覚ましく、血管吻合術においても、1960年 Jacobson と Suarez²⁴⁾ により最初に導入された。以後、この microsurgical technique 及び使用機器の改良により、高い成功率で血管吻合が行なわれるようになると同時に、さらに細い血管の吻合が可能となった。脳神経外科領域においては、1967年、Donaghy 及び Yasargil¹²⁾ により頭蓋外血管の浅側頭動脈と頭蓋内血管の中大脳動脈皮質枝との吻合術が行なわれて以来、頭蓋内外血管吻合術は閉塞性脳血管障害に対する外科的療法の一つとして確立されつつある。しかしながら、今日でも外径 1mm 前後の血管吻合術において高い開存率を得ることは必ずしも容易とは言えず、このために手縫法による吻合法の改善と同時に、これに代る簡単で短時間でできる無縫合法の開発が検討されてきている。これまでいくつかの新しい方法による試みが報告されているが、手縫法に比べうる開存率を得ることは難しく、満足できる結果は得られていない。

本研究において、従来行なわれてきた種々の無縫合法の中から、今日生体に対する優秀な瞬間接着剤が開発・検討されていることより、この接着剤と溶解性物質より作製した血管支持器を用いた無縫合微小血管吻合法を考案し、その有用性を検討した。

II 溶解性支持器の材料の検討

血管吻合時に血管内支持器として役立つためには少なくとも次の三点が満足されなければならない。(1)多少

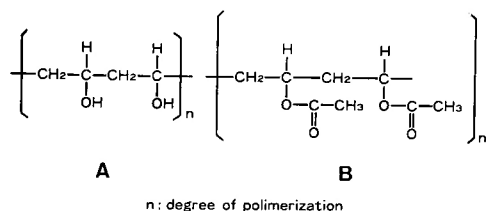


Fig. 1. Chemical structures of polyvinyl alcohol and polyvinyl acetate. A: Polyvinyl alcohol (PVA). B: Polyvinyl acetate. PVA is derived from polyvinyl acetate by hydrolysis.

の水分の存在下であっても吻合操作の終了時まで硬質を保つこと。(2)吻合操作終了後、血流の回復によりすみやかに消失すること。そしてこの際吻合末梢部において embolus とならないこと。(3)血管内投与に毒性を持たないこと。そこでこのような条件を満たす溶解性支持器を作る材料として、dextran, cyclodextrin, polyacrylamide, soluble starch, polyvinyl pyrrolidone, などを検討した。しかしこれらはいずれも溶解時間が早く、また溶解前に膨潤等が起こり支持器の材質として不十分であった。そこで、その化学構造を変化させることにより、かなり自由に溶解時間がコントロールできる polyvinyl alcohol (PVA) を用いた。この物質は以前、plasma expander として研究されたが、分子量の大きい場合体内からの排泄が遅いこと、二次性貧血を起すことがあること、さらにその後、優秀な plasma expander が開発されたため現在では使用されていない^{17, 31, 32)}。PVA は polyvinyl acetate より加水分解(ケン化)することにより作られ(Fig. 1)、その水に対する溶解性・溶解速度はケン化度と重合度により変えることができる。たとえばケン化度に関しては、ケン化度 100% の PVA (polyvinyl acetate の完全ケン化物)は結晶化して常温の水では溶解しないが、ケン化度 95 モル % 以下の PVA (部分ケン化物)はそのケン化度及び重合度にもよるが水に溶解するようになる。一方、重合度においては、その高いものは一度膨潤した後ゆっくり溶け始めるのに対し、重合度の低いものは膨潤することなくすみやかに溶解する性質を持つ。このような PVA の特徴を利用し、種々の PVA により溶解性支持器を作製し検討した。この際支持器は前記条件(2)項を考慮し、支持器は棒状でなく tube 構造とした。すなわち棒状の場合には吻合終了後に血流を再開した際、支持器が溶けるまでに相当の時間が必要なこと、またある程度溶解した後に吻合末梢部位での embolus の可能性があるためである。

III 接着剤の検討

血管吻合に用いられる接着剤にもいくつかの条件があるが、特に、(1)吻合時間をできるだけ短くするためにすみやかに接着されること、(2)接着力が十分であること、(3)取り扱いが容易であること、(4)消毒が可能であること、そして(5)血管壁に対する組織反応性が少ないこと等が重要と考えられる。そこで、未だその血管壁への組織反応性は完全には解決できていないが^{9, 11)}、その他の点においては十分に満足し得る性質を持つ

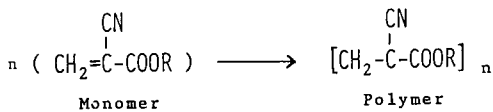


Fig. 2. Chemical structure of alkyl 2-cyanoacrylate. R represents alkyl grouping.

つシアノアクリレート系接着剤を使用した (Fig. 2). この接着剤は1960年頃よりその医学への応用が検討され, 改善が施こされてこれまでも外科的治療の1つとして実際に臨床にて使用されてきている^{8,18,19)}. これまでの実験及び臨床経験の結果より, このシアノアクリレート系接着剤の中で最もその組織反応性が少ないとされている isopropyl 2-cyanoacrylate を用いた.

IV 動脈端一端吻合

1) 溶解性支持器

端-端吻合用の溶解性支持器として次の2種の straight soluble tube を作製した.

(1)単-PVA による tube: この tube はケン化度88%, 重合度550のPVAを用いた. 外径が1.0 mm 前後のラット総頸動脈吻合のため, tube の外径は0.8~1.0 mm, 内径は0.35 mm とした. この tube の生理食塩水中での溶解速度は5分前後で硬度が失なわれ始め, 約15分でほぼ消失した.

(2)2種の異ったPVAによる壁が二層構造の tube: この tube の内壁はケン化度82%, 重合度120のPVAを, 外壁はケン化度88%, 重合度550のPVAを用いた. この tube の外径は0.8~1.0 mm, 内径は0.35 mm と0.45 mm とし (Fig. 3), 生理食塩水中での溶解速度は約5分で硬度が失なわれ始め, 10分前後で消失した.

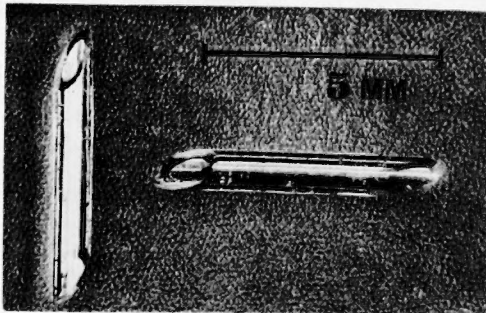


Fig. 3. Soluble PVA tubes for end-to-end anastomosis (outside diameter: 1.0 mm, inside diameter: 0.45 mm)

2) 実際の使い方 (Fig. 4)

約250 g から300 g のラットをネブタールにて麻酔した後, 頸部に縦の線状皮膚切開を加え, 総頸動脈を約1 cm 剥離する. この剥離された血管の下にテフロンの小片を敷き, 周囲の組織から血管を分離する. 血管の中核側, 末梢側に止血鉗子をかけた後, その鉗子間中央で総頸動脈を切断する. この両切断端部の血管外膜を注意深く取り除く. 吻合部位周辺の水分を吸引, または綿球でできる限り除いた後, 両端を鋭角に切った長さ5 mm 程の straight soluble tube を血管内へ一側づつ挿入する. この際 tube はできるだけ水分

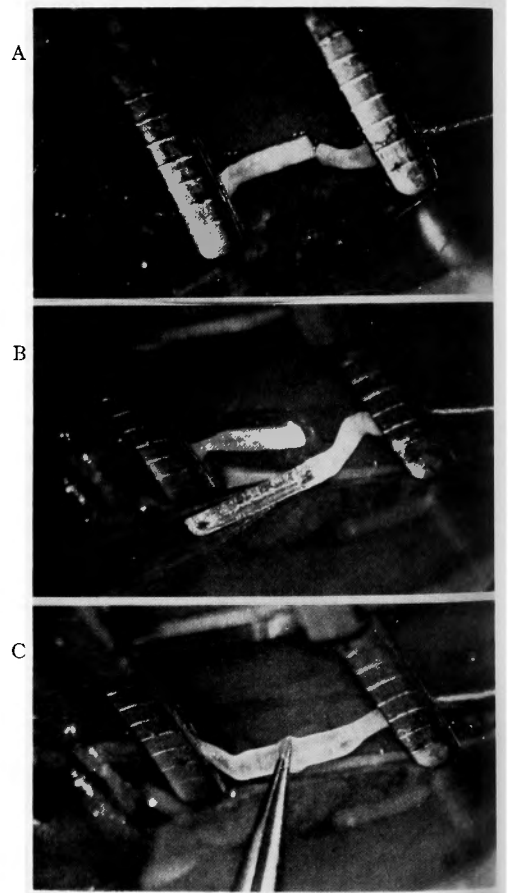


Fig. 4. Technique for nonsuture end-to-end anastomosis. A: The appearance before anastomosis. Both ends of the transected common carotid artery are closed together. B: PVA tube is inserted into the proximal common carotid artery. C: Both ends are held together by the forceps. Inserted PVA tube is still maintaining without any deformity.

に接しないよう注意する。tube の挿入終了後血管の両断端を合せ、マイクロ用ピンセットにて軽くつまみ、24G 注射針を用いてシアノアクリレート接着剤をごく少量ずつ付着する。一度に多量の接着剤を付着させると接着剤が吻合部以外の血管にまで及び、吻合後その部位で血管の屈曲・狭窄を起すばかりでなく、接着剤の固化が遅くなり接着に要する時間が延長することになる。血管を少しづつ回転させながら同様の操作をくり返し、吻合部全体にわたり接着剤を付着させる。止血鉗子は接着剤付着終了後、30秒程で除去できる。この方法により、壁が一層構造の soluble tube を用い16例で、また二層構造の壁を持つ soluble tube を用い53例で動脈端-端吻合を行った。

V 動脈端-側吻合

1) T字型溶解性支持器

端-側吻合に用いる溶解性支持器は T 字型とし、吻合後の血流の関係により次の二種類を作製した。I 型は単に短い straight tube を長い straight tube の中央に付着させたものとし (Fig. 5B), II 型は長い straight tube をその中央で約 60°~90° 曲げその部位に短い straight tube を付着させたものである (Fig. 5A)。これら T 字型 tube の壁構造は、端-側吻合では端-端吻合に比べ操作にやゝ時間がかかる事を考慮して三層構造とした。すなわち tube の外層及び内層はケン化度 88% で重合度 550 の PVA を、厚い中間層にはケン化度 82%、重合度 120 の PVA を使用した (Fig. 6)。これらの tube の外径は 1.0~1.3mm、内径は 0.6mm とした。生理食塩水中での溶解状態は、約 10 分で硬度が失われ始め、15 分前後では溶解した。

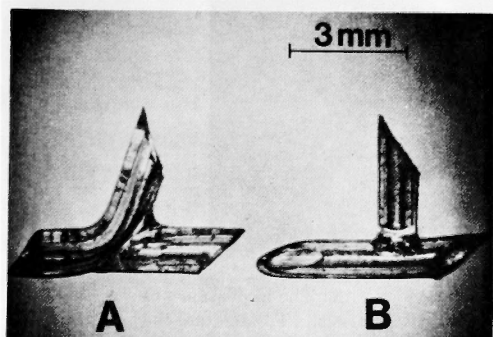


Fig. 5. Two kinds of T-shaped soluble PVA tubes for end-to-side anastomosis. Type I (B) and Type II (A).

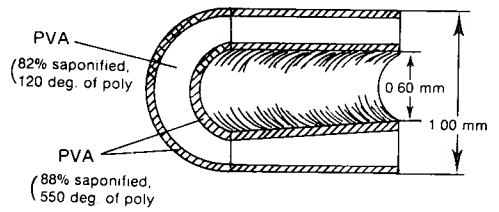


Fig. 6. Diagram of cross sectional side view of T-shaped tube.

2) 実際の使い方 (Fig. 7)

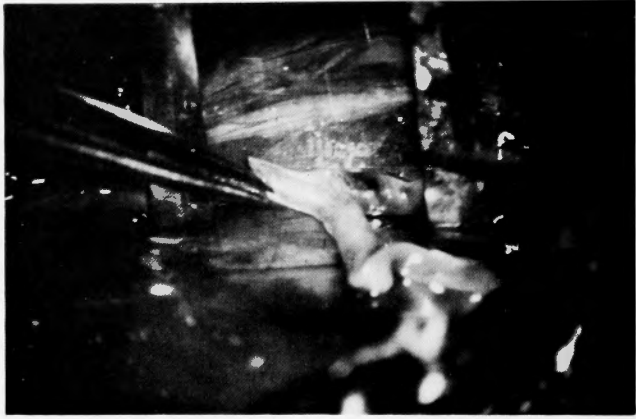
端-端吻合と同様にラット総頸動脈を用いて行った。麻酔後に頸部中央部にて線状皮膚切開し、両側の総頸動脈を十分に剝離する。右総頸動脈を総頸動脈分岐部にて結紮し、またそのできるだけ中枢側に止血鉗子をつけた後、結紮部の中枢側でこの血管を切断する。この中枢側右総頸動脈を気管と sternohyoid muscle の間を通し、donor 血管とし、左総頸動脈を recipient 血管として、端-側吻合を行った。この際 donor 血管の断端部の外膜と、recipient 血管である左総頸動脈の線状切開時できた断片化した外膜とを取り除く (Fig. 7A)。T 字型 soluble tube は最初 donor 血管に挿入し、次で recipient 血管の切開部よりその中枢側 (Fig. 7B) そして末梢側へそれぞれ挿入する。挿入完了後両血管断端をマイクロ用ピンセットにてつまみ、24G の注射針にてごく少量ずつシアノアクリレート接着剤を付着させる (Fig. 7C)。この操作を血管を反転させながら吻合部全体に行う。この方法により I 型 tube を使用し 30 例の吻合を行ないその結果を検討した (Group I)。この吻合後の経過観察中に吻合部動脈瘤の発生がみられた事より、次の II 型 tube を用いて行った 40 例の端-側吻合においては二つのグループに分けた。すなわち 20 例ではできるだけ少量のシアノアクリレート接着剤で吻合を行ない (Group IIA)、他の 20 例では同じ方法にて吻合し、血流再開がみられ tube が消失した後、さらに同じ接着剤にて吻合部の補強を行なった (Group IIB)。これら合計 70 例の端-側吻合を 3 ヶ月間にわたって観察し検討した。

V 結 果

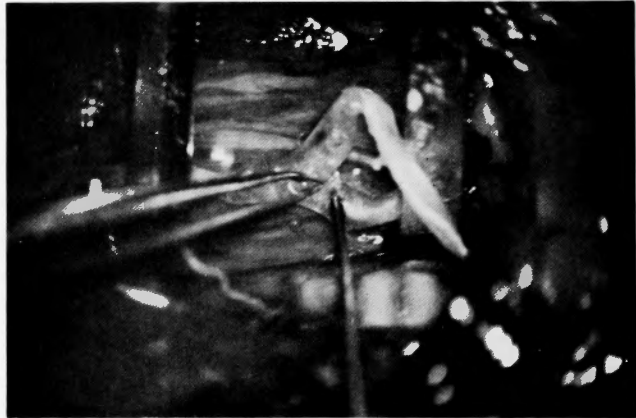
いずれの血管吻合法もその操作は容易で、要する時間は平均端-端吻合で 5 分、端-側吻合で 8 分前後であった。またそのほとんどの吻合例において血流は止血鉗子をはずした直後より soluble tube 内に認められ、tube はその血流により内側側より徐々に外側へ向っ



A

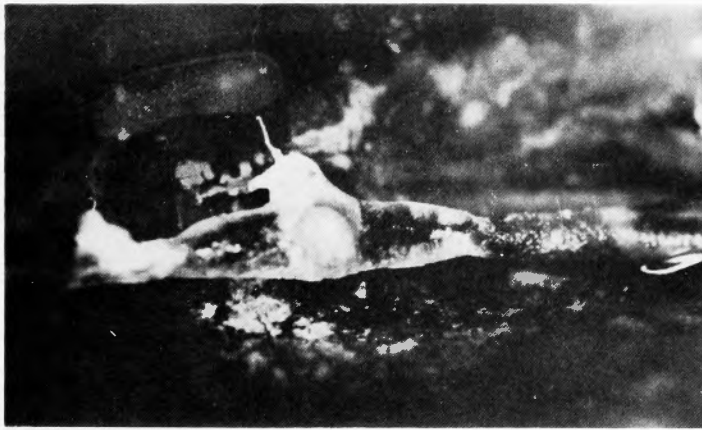


B

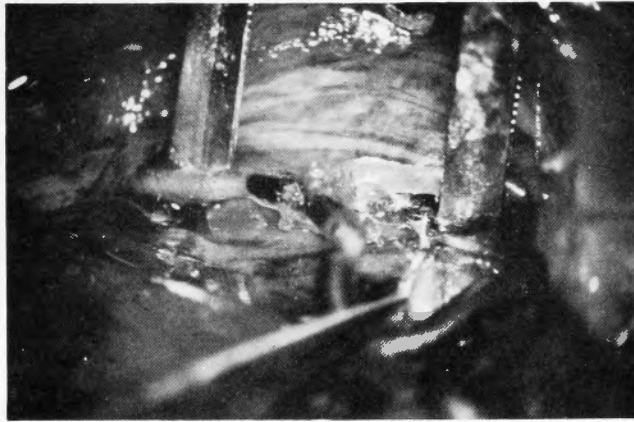


C

Fig. 7. Technique for nonsuture end-to-side anastomosis. A: The appearance of both the common carotid arteries before anastomosis. To facilitate the anastomosis, adequate vessel length must be obtained. B: The insertion of the T-shaped tube into the vessels. C: The application of adhesive with a hypodermic needle to the lateral side and medial side of the anastomosis.



A



B

Fig. 8. The appearance of anastomotic site immediately after the release of hemostatic clamps. A: End-to-end anastomosis. B: End-to-side anastomosis. The small blood stream is observed in the PVA tube through the translucent vessel wall.

て溶解された (Fig. 8A, B).

1) 端-端吻合 (Table 1)

suture 法と plastic adhesive を combine して吻合を行った Jacobson ら²⁵⁾ の報告にて端-端吻合においては、吻合部の endothelialization が術後 7 日目までに完了することより、これ以後の閉塞の可能性は少ないと考え、すべての吻合例において第 7 日目以後に再検を施行した。吻合術後この再検までに死亡した例はなく全 69 例にて開存率を検討した。

ケン化度 88% 重合度 550 の PVA 単独で作製した一層性の soluble tube による吻合の開存率は 80% (13/16) であった。この tube での吻合においては tube の硬度が失なわれ始めるまでの時間が十分にあるため吻

Table 1. Results of end-to-end anastomosis

PVA tube		Patency rate
I. Monolayered tube		
O.D.	0.80-1.00 mm	80% (13/16)
I.D.	0.35 mm	
II. Double layered tube		
1) O.D.	0.80-1.00 mm	92% (12/13)
I.D.	0.35 mm	
2) O.D.	0.80-1.00 mm	98% (39/40)
I.D.	0.45 mm	

合操作は容易であったが、吻合終了後止血鉗子をはずした直後に血流再開のみられないものが存在し、1 時間後に認められたものや、3 時間待っても認められず

そのまま閉創したのもあった。これに対し、2種のPVAより作製した二層構造の壁をもつ tube による吻合ではその開存率は98% (39/40) と高かった。さらにこの tube での吻合においては、血流再開はその90% (36/40) が止血鉗子をはずした後1分以内にみられ、2例が約5分後、1例が約30分後であった。そして1例は再開通が認められないまま閉創した。結局、この1例のみが閉塞例となった。この動脈端-端吻合においては吻合部に動脈瘤の発生は全く認められなかった。吻合後1ヶ月後に行った血管撮影では、吻合部にわずかの狭窄を認めたのみであった (Fig. 9)。また吻合部はわずかの肉芽組織でおおわれ、接着剤の減少を認めた (Fig. 10)。さらに同時に行った組織学的検索では、巨細胞、リンパ球のシアノアクリレート接着剤周囲への浸潤がみられるが、壊死に陥った中膜層は線維組織により置き換えられつつあり、また endothelialization は完成されていた (Fig. 11)。

2) 端-側吻合 (Table 2, 3)

端-側吻合例では吻合2週後と3ヶ月後の二度の再検を行った。70例中7例のラットが吻合2週後の第一回再検前に死亡した。その内訳は3例が Group I で吻合24時間以内に死亡し、他の4例はいずれも Group IIA で、2日目、4日目に1例ずつ、10日目に2例が死亡した。これらの全例で死亡後吻合部の検索を行ない、Group IIA の4例中3例に吻合部周囲に血腫が認められ、Group I の3例には異常は認められなかった。

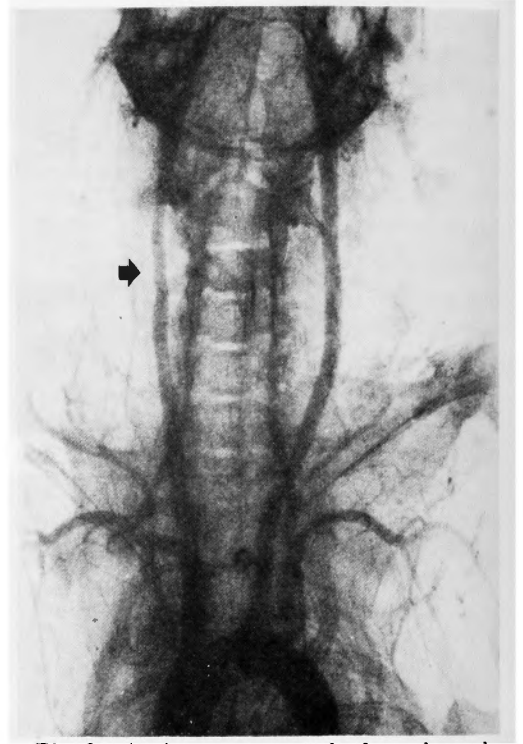


Fig. 9. Angiogram one month after end-to-end anastomosis of the right common carotid artery. Slight stenosis of the anastomotic site (arrow).

これらの死亡例を除く63例で開存率及び吻合部動脈瘤発生率の検討を行った (Table 2)。



Fig. 10. The appearance of the anastomotic site 1 month after operation. There is little granulation tissue around the plastic adhesive.

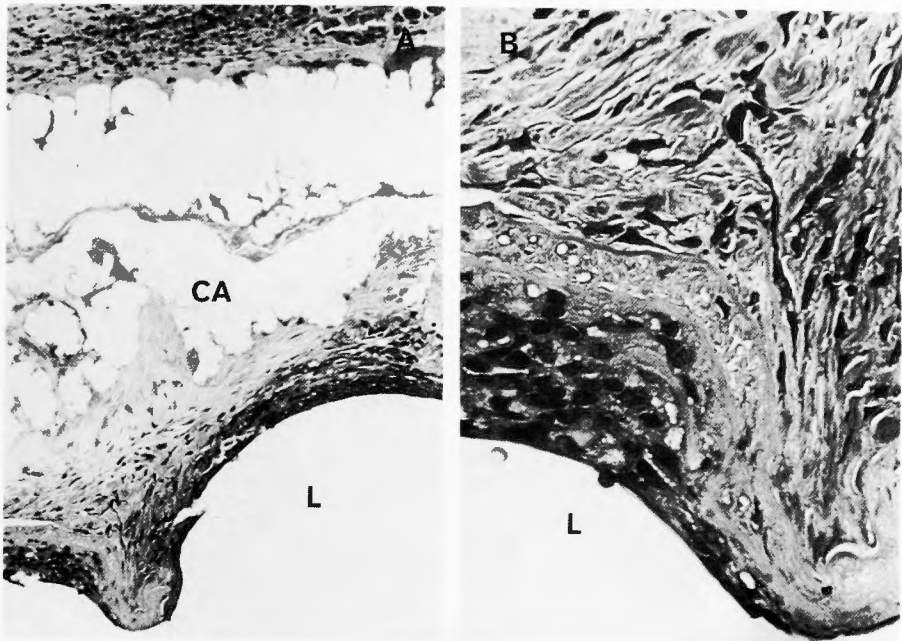


Fig. 11. The histological appearance of the anastomotic site 1 month after operation. Infiltration with macrophages and inflammatory cells and slight fibrosis around the adhesive can be seen. Endothelialization is completed.
A: H. & E., ×50 B: H. & E., ×200 L=Lumen. CA=Cyanoacrylate

I型 tube を用いた Group I の27例中25例は吻合部の開存を認めたが、この中で2例に吻合部動脈瘤がみられた (Fig. 12)。II型 tube を用い、少量のシアノアクリレート接着剤で吻合を行った Group IIA の16例では閉塞例は全く認められなかったが、3例に動脈瘤の発生をみた。さらに同じII型 tube を用い、吻合完了後に吻合部周囲をシアノアクリレート接着剤にて補強を行った Group IIB の20例では1例で閉塞を認めたが、動脈瘤の発生例はなかった。また全閉塞例でその閉塞部位をみると、その全例において donor 血管のみ閉塞で、recipient 血管の血流は保たれていた。以上、

単純な開存率は Group I, Group IIA, Group IIB, でそれぞれ93%, 100%, 95%であった。しかしながら、吻合部動脈瘤の発生は重篤な合併症であり、将来閉塞或いは出血を起しうる。このためこれらを除いた吻合成功率は、それぞれ Group I で85%, Group IIA 81%, Group IIB 95%であった。この第1回再検後7例が深麻酔のため術後に死亡した。そして閉塞例、吻合部動脈瘤発生例の8例を除く48例でさらに3ヶ月間の follow-up を行った。

3ヶ月間の follow-up 中死亡例はなく、48例で第2回目の再検を行った (Table 3)。20例の Group I では

Table 2. Results of end-to-side anastomosis. First evaluation (2 wks postop.)

Group	Case No.	Cases Died Before Expl.	Cases Occl.	Simple Pat. Rate	Cases With Aneu.	Successful Anast. Rate
I	30	3	2	93% (25/27)	2 (7%)	85% (23/27)
IIA	20	4(3)*	0	100% (16/16)	3 (19%)	81% (13/16)
IIB	20	0	1	95% (19/20)	0	95% (19/20)

* Number in parenthesis represents cases in which hematoma was observed at the site of anastomosis

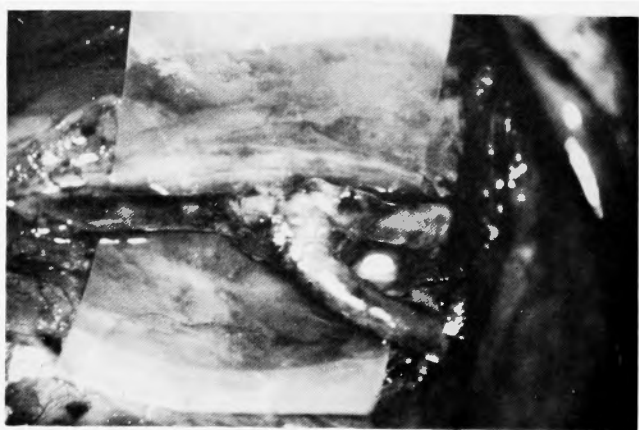
Table 3. Results of end-to-side anastomosis. Second evaluation (3 mos postop)

Group	Case No.	Cases Occl.	Simple Pat. Rate	Cases With Aneu.	Successful Anast. Rate	Total Successful Anast. Rate
I	20	1	95%	1	90% (18/20)	77%
IIA	11	1	91%	0	91% (10/11)	74%
IIB	17	0	100%	0	100% (17/17)	95%

**Fig. 12.** Formation of an aneurysm at the anastomotic site seen in the case of end-to-side anastomosis (Group I). Magnification set at 14x.

1例の donor 血管の閉塞と1例の動脈瘤の発生がみられた。11例の Group IIA では1例の donor 血管の閉塞があり、動脈瘤例はみられなかった。また17例の Group IIB では閉塞例、動脈瘤発生例のいずれも認められなかった。以上の事より、吻合2週間後で開存していた例の3ヶ月後における吻合成功率はそれぞれ、

Group I 90%, Group IIA 91%, Group IIB 100%であった。そして端-側動脈吻合における3ヶ月後の成功率は第1回目と第2回目の吻合成功率を掛けて計算され、それぞれ Group I 77%, Group IIA 74%, Group IIB 95%であった。3ヶ月後の吻合部の所見は、肉眼的には明らかに減少したシアノアクリレート接着

**Fig. 13.** Successful anastomosis of end-to-side anastomosis 3 months after operation. Magnification set at 14x.



A



B

Fig. 14. Photomicrograph showing the complete endothelialization and the infiltration of lymphocytes around the adhesive
A: H. & E. $\times 10$ B: H. & E., $\times 50$

剤とそれをつつむ薄い肉芽組織が認められ (Fig. 13). また顕微鏡的には完成された endothelium と fibrous tissue に置き換えられた中膜, そして減少したシアノアクリレート接着剤をおおう肉芽組織が認められた (Fig. 14).

VII 考 察

無縫合血管吻合法開発の主な目的は吻合操作を容易にし, しかも短時間で行なうことができるという事にある. さらにまた手縫法ではできないような深部においても血管吻合を可能にする事にもある. これらの目的のため今日まで数多くの方法が考案され検討されてきている. 藤野ら¹⁴⁾はこれら無縫合法を, staple 法, cuff 法, ring pin 接着剤法, 電気凝固法, 組み合わせ

による方法とに分類し, 各々の長所・短所を指摘している. また Carton ら⁷⁾は吻合に用いられる prosthesis の使用部位により分類し, 大きく血管外・血管内に分け, さらにこれらを幾つかの subgroup に分類している. これらの無縫合法の中には手縫法に匹敵できる良好な開存率の得られている方法もあるが, それらはいずれもその吻合血管の外径が 2~3 mm 以上のものであり, これらの方法のさらに細い血管吻合への応用は困難なように思われる. 一方, 1960年頃より顕微鏡下での手術, いわゆる microsurgery が行なわれるようになり, より細い血管での吻合が可能となってきた. しかしながら, 今日なお外径 1 mm 前後の微小血管吻合において高い開存率を得ることは種々の微小外科用の機器と共に洗練された技術とかなりの時間が必要と

される。そこでより容易に短時間でできる吻合法の必要性がこの microvascular anastomosis において一層考慮されなければならない。このような状況の中で、近年瞬間接着剤としてシアノアクリレート接着剤が開発され、生体に対しても血管吻合を含めた外科的操作への応用が検討されている事より、この接着剤と血管内支持器、特に溶解性の材質を用いた支持器との combine 法による無縫合微小血管吻合法の開発を試みた。

シアノアクリレート系瞬間接着剤の血管吻合術への応用は1960年頃より開始され、当初 methyl 2-cyanoacrylate により主にその研究が行なわれてきた^{4,6)}。その結果外径が2mm以上の比較的太い血管における吻合においては良好な成績が得られ、その有用性が報告された^{16, 21, 23, 25)}。しかし同時に血管壁への著明な histotoxicity も指摘された^{22, 40)}。特にこの中で Hoppenstein ら²²⁾ は種々の外径を持つ血管の methyl 2-cyanoacrylate に対する反応をみた実験において、外径が2mm以下の細い血管ではその投与部に高率に血管の閉塞を認めた事より、細い血管ではこの接着剤に対し太い血管とは異った反応を示すことを示唆した。そして実際に血管吻合を試みた Weissberg ら³⁹⁾ はこれら細い血管での吻合において良好な開存率を得ることは困難であると報告した。その後、今日までにいくつかの新しいシアノアクリレート系接着剤が開発され、その血管壁に対する histotoxicity が検討されてきている。この中で ethyl 2-cyanoacrylate 及び isobutyl 2-cyanoacrylate は methyl 2-cyanoacrylate に比べ血管を含めた種々の組織の反応性において秀れていることが示されてきている^{30, 35, 41)}。

そしてこれら新しい接着剤による細い血管でのこれまでの吻合実験の結果では、動脈切開後の修復時に使用された際に高い成功率が得られてはいるが^{10, 33, 38)}、端-端及び端-側吻合においては未だ満足できる成績は得られていない²⁰⁾。本研究において、当初 methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl 2-cyanoacrylate を用い血管壁のこれらの接着剤に対する反応を検討した。

その結果 methyl 2-cyanoacrylate に比べ他の cyanoacrylate は明らかにその組織反応性の少ないことが確かめられた。そこで文献上においてもその血管への反応性が最も少ないとされている isopropyl 2-cyanoacrylate を使用し実験を行った^{15, 27)}。

血管吻合における溶解性支持器の使用は1940年、Smith³⁴⁾により最初に報告され、その材質には gelatin が用いられた。以後溶解性材料による類似の試みが行

なわれてきたが^{2, 37)}、この中で、1971年、鈴木ら³⁷⁾は saccharose, glucose, dextrin を使用し、加圧・加熱処理して作製した soluble splint による血管吻合術を紹介した。この soluble splint と ethyl 2-cyanoacrylate を組み合わせた方法により、外径 2.5~3.0mm の犬の動脈吻合を行ない70%の開存率を得た。しかし微小血管吻合においては、さらに小型の溶解性支持器が必要である事、吻合部血管内の血流量が少ない事などより溶解性支持器に対しより厳密な溶解時間のコントロールが要求される。種々の物質を検討した結果、その化学的組成を変えることにより溶解時間及び溶解状態を変えることのできる polyvinyl alcohol を用い溶解性支持器を作製した。血管吻合時用いられる溶解性血管内支持器の主要な条件は前項にて述べた如くであるが、実際これらの条件が満足されることは極めて難かしい。たとえば溶解までの時間に関しても、単に血液中の溶解と血管内でのそれとは非常に違っている。PVAにより作製した支持器が血液の中では5分前後で溶解し始めても、吻合後の血管内では、吻合後の血液の流れの状態により数分後より数時間後まで存在する。

すなわち吻合終了後、止血鉗子はずした時吻合部に僅かでも血流が認められれば確かに支持器は数分で溶解し消失しはじめる。しかし血流が支持器により完全に遮断された場合にはその溶解時間、すなわち血流再開通のみられるまでの時間は著しく延長してしまうことがある。しかもこの場合にはたとえ吻合部での血流の再開通はみられても、支持器は1つの塊となって血流により wash out されるため、その末梢部において embolus となる可能性も存在する。そこでこれらの状態を改善し、止血鉗子はずした直後から血流の再開が得られ易いように溶解性支持器を tube 構造とし、種々の PVA より作製した溶解性 tube にて吻合を行ってみた。その結果、ケン化度88%、重合度550の PVA より作製した溶解性 tube において80%の開存率が得られた。この tube による一連の吻合実験において、吻合操作に慣れ短時間で吻合ができた場合には止血鉗子はずした直後より tube 内に血流の再開がみられるが、吻合に時間がかかった場合には、(1) tube 内腔が PVA の膨潤及び溶解により閉塞されやすいこと、(2)閉塞された時には血流再開のみられるまでに相当の時間が必要なこと、(3)さらにこのような例が閉塞例となりやすいことなどが明らかとなった。そこでより長い時間支持器としての形を保ち、しかも内腔が閉塞されにくくするために tube の壁を二層構造とした。

tube 内壁を構成する PVA は適当な硬度を持ち、膨潤することなく短時間で溶解するものとし、外壁の PVA は外側からの溶解を遅くしてより長い時間支持器としての役割を維持するため溶解時間の長いものを使用した。この tube は内腔の血流を確保し、内壁より外壁に向って徐々に消失してゆくきわめて合目的な構成をとっている。実際この tube の溶解・消失の様子は吻合終了後、付着させた接着剤が固化しない間血管壁が透明となっている時観察できる (Fig. 8A, B)。この tube を用いた血管吻合では開存率98%と満足できる結果を得ることができた。

無縫合法による端-側吻合は端-端吻合に比べその報告がきわめて少ない。そしてその方法は必ずしも容易とはいえず、開存率の点においても手縫法には及ばない。この主な理由は端-端吻合と比較し吻合に用いる機器の開発の難しさにあると思われる。straight 溶解性支持器での端-端吻合の結果を踏まえ、同じく PVA を用いて T 字型の溶解性支持器を作製し、端-側吻合への応用を試みた。この際端-側吻合は端-端吻合に比べその操作により長い時間が必要とされることより tube の壁の構造を三層とした。また吻合血管及び方法は吻合血管に十分な長さの余裕を得ることはできないが、同径の血管が利用できることよりラットの両側総頸動脈を用い、さらにその吻合法は右側総頸動脈中枢側の左総頸動脈への吻合とした。この吻合法では donor vessel と recipient vessel との間に pressure gradient が無いことによりより正確な吻合技術が要求されることになる。吻合される血管の血流の関係を考慮して T 字型 tube は I 型と II 型とを作製した。これら 2 種の tube での吻合においてその操作、吻合時間、開存率に変化は認められず、また端-端吻合に比べてもその操作・手技の点においてはほぼ同様に行なうことができた。この吻合法における唯一の問題点は吻合部における動脈瘤の発生であった。端-端吻合においては 1 例も存在しなかったにもかかわらず、I 型 tube を用いた Group I ではその 7% に動脈瘤の発生をみた。そこで II 型 tube での吻合ではその発生・予防を考慮して 2 群に分け検討した。できるだけ少量の接着剤により行なった Group IIA では 16 例中 3 例 (19%) に動脈瘤の発生をみた。しかもこの group ではさらに第 1 回再検前に死亡した 4 例中 3 例において吻合部位に血腫のみられたことより、これらにおいても動脈瘤の発生の可能性が考慮されねばならない。これに対しシアノアクリレート接着剤で吻合終了後に吻合部の補強

を行なった Group IIB では動脈瘤発生は全く認められず、20 例中 1 例にのみ donor 血管の閉塞が認められた。これまでもシアノアクリレート系接着剤による血行再建術後に発生した動脈瘤に関する報告はいくつかみられるが、そのほとんどは methyl 2-cyanoacrylate を接着剤として用いた動脈切開の修復後である^{3, 5, 20}。そして Kessler ら²⁶ はこれらの動脈瘤の発生は修復部位を取り囲むシアノアクリレート接着剤と fascia による wrapping にて防ぐことができるとしている。端-端吻合における吻合部動脈瘤に関しては、本実験の吻合例においてその発生が全くみられていないことより、少くとも手縫法と比較し、その発生は高くないと思われる^{1, 13, 20}。また methyl 2-cyanoacrylate 以外の cyanoacrylate 接着剤で行った吻合法の報告においては動脈瘤発生はこれまで観察されていない。今日までシアノアクリレート接着剤による端-側吻合の報告が極めて少ないことより、この吻合法による動脈瘤発生を記載した文献は見あたらない。今回の実験結果は端-側吻合が端-端吻合に比べ動脈瘤が発生しやすいことを示しており、さらにその発生頻度は isopropyl 2-cyanoacrylate を接着剤として使用しても、吻合部が吻合後に補強されなければきわめて高いことを示している。このことは人間におけるグラフト動脈吻合に際しても、吻合部動脈瘤はそのほとんどが端-側吻合部にみられていることから理解できる^{29, 36}。これについて Nunn ら²⁹ は吻合部における血流量の変化と乱流の結果生ずるエネルギーが重要な要因であると述べている。そしてこの要因は本研究においては実験動物としてラットを用い、しかも吻合に際し donor 血管として総頸動脈の中枢側を用いていることから、動脈瘤発生に対しさらに大きな役割を果していると思われる。しかしこのような動脈瘤の発生は今後の吻合法の改良により防ぎ得るものと考えられ、Group IIB の結果がそれを示唆しているようにも思われる。今後さらに吻合例を重ね、その方法の改善と共に、長期にわたる開存率、動脈瘤発生に関する検討、並びに血管壁の組織学的な検索が必要と思われる。

VIII 結 語

polyvinyl alcohol より作製した溶解性血管内支持器とシアノアクリレート接着剤とによる無縫合微小血管吻合法を考案し、外径 1mm 前後のラット総頸動脈を用いてこの方法を検討した。

1) 溶解性支持器は端-端吻合では straight の tube

構造とし、その壁が一層のものと2種のPVAによる二層性の2種類を作製した。これに対し、端-側吻合では壁を三層構造としてT字型支持器を作製した。接着剤はisopropyl 2-cyanoacrylateを用いた。

2) 吻合操作は共に容易であり、それに要する時間は端-端吻合で5分前後、端-側吻合で約8分であった。また吻合終了後の血流再開の様子はそのほとんどの例において止血鉗子をはずした直後よりわずかの血流が溶解性支持器内にみられ、それが徐々に増加してゆくというものであった。

3) 吻合部動脈瘤の発生は端-側吻合にのみみられ、特に少量の接着剤で吻合した群には高率に発生した。しかし吻合終了後に接着剤にて補強した群には認められず、この追加した接着剤は開存率に影響を与えなかった。

4) 吻合成功率は壁が二層構造を持つ支持器を使用した端-端吻合で98%、端-側吻合では91%であった。

稿を終るに臨み、終始ご指導とご鞭撻を戴き、且つご校閲を賜りました恩師半田 肇教授に深甚の謝意を捧げるとともに、種々ご教示頂きました脳神経外科学米川泰弘助教授、滝 和郎先生に厚くお礼申し上げます。また基礎化学的研究において種々ご指導を賜りました京都大学高分子センター 義人教授、並びに京都大学化学研究所岩田博夫博士、鈴木昌和学兄に深謝致します。

本論文の要旨は第38回日本脳神経外科学会総会(東京)、第50回 American Association of Neurological Surgeons (Boston) にて発表した。

References

- 1) Acland RD, Trachtenberg L: The histopathology of small arteries following experimental microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* **59**: 868-875, 1977.
- 2) Ballinger VF, Fineberg C, Figlio D: Repair of small blood vessels with minimal interruption of flow. *J Surg Res* **3**: 475-478, 1963.
- 3) Carson HS III, Allen MB Jr: Comparative studies of experimental blood vessel anastomosis using biological adhesives. *South Med J* **60**: 1331-1335, 1967.
- 4) Carton CA, Kessler LA, Seidenberg B, et al: Experimental studies in the surgery of small vessels. IV Nonsuture anastomosis of arteries and veins, using flanged ring prosthesis and plastic adhesive. *Surg Forum* **11**: 238-241, 1960.
- 5) Carton CA, Kessler LA, Seidenberg B, et al: Experimental studies in surgery of small blood vessels. II. Patching of arteriotomy using a plastic adhesive. *J Neurosurg* **18**: 188-194, 1961.
- 6) Carton CA, Heifetz MD, Kessler LA: Patching of intracranial internal carotid artery in man using a plastic adhesive (Eastman 910). *J Neurosurg* **19**: 887-896, 1962.
- 7) Carton CA, Kobayashi T, Cagungan J, et al: A nonsuture ring anastomosis method for small vessel surgery: Laboratory studies. *Microneurosurgical anastomoses for cerebral ischemia*. pp. 68-99, Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1976.
- 8) Chou SN, Oritz-Surez HL, Brown WE: Technique and material for coating aneurysms. *Clin Neurosurg* **21**: 182-193, 1974.
- 9) Chou SN: Use of cyanoacrylate. *J Neurosurg* **46**: 266, 1977.
- 10) Crowell RM, Morawetz RB, Jones TH, et al: Successful adhesive repair of middle cerebral arteriotomy in primates. In *microsurgery for cerebral ischemia*.: pp. 166-172, Springer-Verlag, NY, 1978.
- 11) Diaz FG, Mastro AR, Chou SN: Neural and vascular tissue reaction to aneurysm-coating adhesive (Ethyl 2-cyanoacrylate). *Neurosurgery* **3**: 45-53, 1978.
- 12) Donaghy RMP, Yasargil MG: *Microvascular surgery*, Stuttgart/St. Louis, G. Thieme, C.V. Mosby, 1967.
- 13) Eisenhardt HJ, Hennecken H, Klein PJ, et al: Experiences with different techniques of microvascular anastomosis. *J Microsurg* **1**: 341-360, 1980.
- 14) Fujino T, Ikuta Y, Harashima T: *Technique of microsurgery*. Igaku Shoin Ltd, Tokyo, 1977, pp. 16-36.
- 15) Gottlob R, Blumel G: The toxic action of alkylcyanoacrylate adhesives of vessels. *Comparative studies*. *J Surg Res* **7**: 362-367, 1967.
- 16) Hafner CD, Fogarty TJ, Cranley JJ: Nonsuture anastomosis of small arteries using a tissue adhesive. *Surg Gynec Obstet* **116**: 417-421, 1963.
- 17) Hamilton JI, Hoar WS, Haist RE: A comparison of the efficacy of different infusion media in shock. *Can J Res E* **24**: 31-35, 1946.
- 18) 半田 肇, 大田富雄, 安藤協三, 他: 新しい組織接着剤 EDH-adhesive の外科的並びに口腔外科的应用, *最新医学* **17**: 729-743, 1962.
- 19) Handa H, Ohta T, Kamijo Y: Encasement of intracranial aneurysms with plastic compounds. *Prog Neurol Surg* **3**: 149-192, 1969.
- 20) 畑中光昭: 無縫合細小血管吻合-外径 1mm 前後の血管吻合について, *日外会誌* **79**(10): 1324-1334, 1978.
- 21) Healey JE Jr, Clark RL, Gallager HS, et al: Nonsuture repair of blood vessels. *Ann Surg* **155**: 817-825, 1962.

- 22) Hoppenstein R, Weissberg D, Goetz RH: Fusiform dilatation and thrombosis of arteries following the application of methyl 2-cyanoacrylate (Eastman 910). *J Neurosurg* **23**: 556-564, 1965.
- 23) Hosbein DJ, Blumenstock DA: Anastomosis of small arteries using a tissue adhesive. *Surg Gynec Obstet* **118**: 112-114, 1964.
- 24) Jacobson JH, Suarez EL: Microsurgery in anastomosis of small vessels. *Surg Forum* **11**: 243-245, 1960.
- 25) Jacobson JH II, Moody RA, Kusserow BK, et al: The tissue response to a plastic adhesive used in combination with microsurgical technique in reconstruction of small arteries. *Surgery* **60**: 379-385, 1966.
- 26) Kessler LA, Carton CA: Experimental studies in surgery of small blood vessels with the use of plastic adhesive. III. Prevention of aneurysmal dilatation. *Surg Forum* **11**: 403-404, 1960.
- 27) Lehman RA, Hayes GJ: The toxicity of alkyl 2-cyanoacrylate tissue adhesives: Brain and blood vessels. *Surgery* **61**: 915-922, 1967.
- 28) Maxwell GP, Szabo Z, Buncke HJJr: Aneurysms after microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* **63**: 824-829, 1979.
- 29) Nunn DB, Rao N, Renard A: Anastomotic aneurysms. *Am Surg* **41**: 281-288, 1975.
- 30) Ohta K, Mori S, Koike T, et al: Blood vessel repair utilizing a new plastic adhesive. Experimental and clinical studies. *J Surg Res* **5**: 453-462, 1965.
- 31) Roome NW, Ruttle L, Williams L, et al: The polyvinyl alcohols as blood substitutes. *Can Med Assoc J* **51**: 293-299, 1944.
- 32) Scott CC, Worth H.M, Robbins EB: Comparative value of some blood substitutes used for treatment of experimental shock. *Arch Surg* **48**: 315-318, 1944.
- 33) Shintani A, Zervas NT, Kuwayama A: Rapid microvascular repair using plastic adhesive. *Stroke* **3**: 34-40, 1972.
- 34) Smith S: A soluble rod as an aid to vascular anastomosis, an experimental study. *Arch Surg* **41**: 1004-1007, 1940.
- 35) Souther SG, Levitsky S, Roberts WC: Bucrylate tissue adhesive for microvascular anastomosis. *Arch Surg* **103**: 496-499, 1971.
- 36) Stoney RJ, Albo RJ, Wylie EJ: False aneurysms occurring after arterial grafting operations. *Am J Surg* **110**: 153-161, 1965.
- 37) Suzuki J, Onuma T: A soluble internal splint for experimental vascular anastomosis. *J Neurosurg* **35**: 355-358, 1971.
- 38) Weinstein PR, Wilson CB: Nonsuture closure of small vessel arteriotomies. *Surg Forum* **20**: 447-449, 1969.
- 39) Weissberg D, Schwartz P, Goetz RH: Nonsuture end-to-side anastomosis of small blood vessels. *Surg Gynec Obstet* **123**: 341-346, 1966.
- 40) Woodward SC, Herrman JB, Cameron JL, et al: Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. *Ann Surg* **162**: 113-122, 1965.
- 41) Yodh SB, Wright RL: Experimental evaluation of four synthetic adhesives for possible treatment of aneurysms. *J Neurosurg* **26**: 504-510, 1967.