

人工気管に関する実験的研究

京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科学部

安 倍 隆 二

人工気管を以てする気管再建術は、臨床的には勿論、動物実験的にもみるべき成果は未だえられていない。しかし、外傷による気管の癥痕性狭窄や腫瘍による気道の狭窄などのうちには、端々吻合の不可能なものがあり、適確な気管再建術、とくに人工気管による再建術の必要性は高いものと思われる。

我々は、未だ動物実験のみの成績ではあるが、実用に供しうると思われる人工気管を開発したので、ここに報告する。

写真(1)は、我々の試作した前期の人工気管は、シリコンを材料とし、ダブルルーメン構造を有し、外套管は、長さ約1.5cmのメッシュ状、内管は、14~20mmまでの内径を有し、長さ6~13mmのシリンダー状のものである。

これを**写真(2)**のように、気管断端を外套管と内管との間にはめ込み、その上から緊縛固定するのである。従って、吻合法は無縫合はめ込み方式である。

実験動物は犬で、その頸部気管を6cmから10cm以上にわたって切除し、それぞれの長さに応じた人工気管を、閉鎖循環式麻酔下に置換した。

表(1)は、この前記の型の人工気管を使用した場合の成績である。

従来報告されたものに比べて、長期生存犬が圧倒的に多い。

写真(3)は、術後6カ月目のもののX線写真で、狭窄はなく、気道はよく確保されている。気管支鏡検査でも、気道粘膜には発赤、腫脹などは認められない。

さらに、術後の何れの時期においても、また置換された人工気管の長さが12cmに及ぶものであっても、気管支鏡下に、気管分岐部に水滴や線球をおいた場合、それらが咳嗽反射によって喀出されることを確認しえた。

すなわち、気管内上皮の再生がなくても咳嗽反射によって気管内分泌物を喀出しうることである。

しかしながら、この前期の人工気管使用犬では、術後3カ月位までは良好な経過を辿るものが多いが、術後数カ月前後より、プロテーゼの逸脱をきたして急死するものが多くなった。

すなわち、本講演会当時には、表(1)にも示したように、プロテーゼの逸脱による死亡例は、

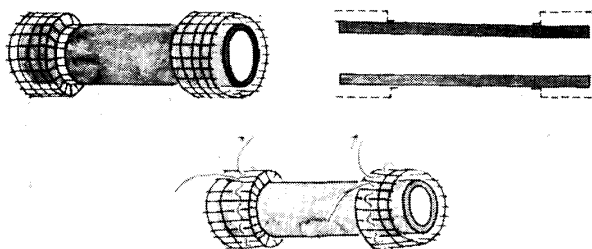


写真 1

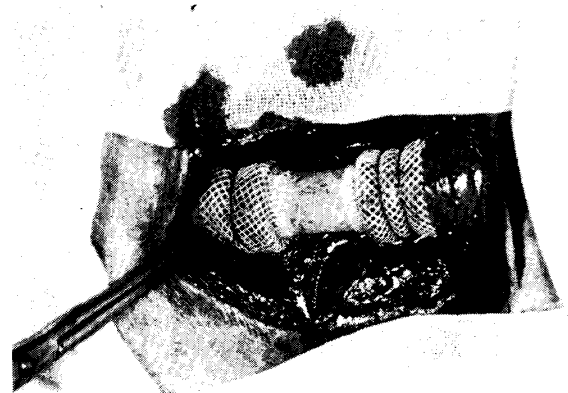


写真 2

表(1)

Dog No,	Months after operation	Bronchoscopic findings			Clinical conditions
		Stenosis	Secretion	Migration	
1	8	—	—	—	Asymptomatic, Alive
2	8	—	+	—	Asymptomatic, Alive
3	8	—	—	—	Asymptomatic, Alive
4	6	—	+	+	Died
5	4	—	—	+	Died
6	5	—	—	+	Died
7	4	—	+	+	Died
8	4	—	+	—	Asymptomatic, Alive
9	3	—	+	—	Sacrificed
10	2	—	+	—	Sacrificed
11	3	—	+	+	Died
12	1	+	—	+	Sacrificed
13	3	—	—	—	Asymptomatic, Alive



写真 3

13頭中6頭であったが、昭和47年7月末現在では僅かに1頭を残すのみである。

プロテアーゼの逸脱がこのような高率に招来された原因は、病理解剖学的ならびに病理組織学的検討所見から次のように考えられる。

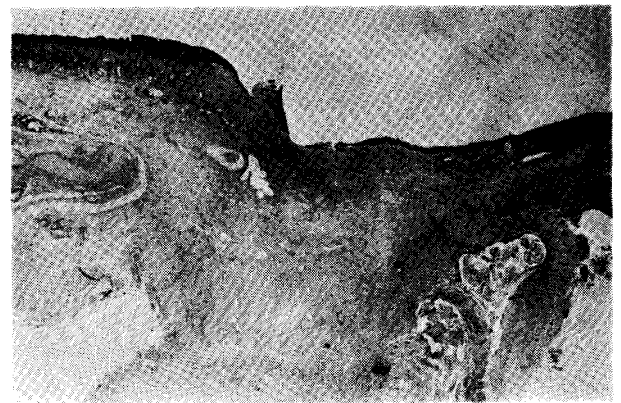


写真 4

元来、シリコンの生体に及ぼす作用は、化学的、生化学的には皆無と云ってよく、物理的、機械的な異物性刺激のみとしてよい。

我々も、この点を考慮して、プロテアーゼと生体との結合を増長せしめる目的でメッシュ状の外套管をつけたのである。しかし、術後数カ月を経た犠牲死犬においても、プロテアーゼを被膜から少し力を入れたのみで抜去しうることから考えても、プロテアーゼと被膜との結合はさほど強固なものではないようである。また、写真(4)のように病理組織学的にみても、メッシュ間隙内に線維の侵入している程度は充分ではない。

このように、プロテアーゼと被膜との結合が充分でないために、頸部のように、頻回の運動や外力のかかり易い部位では、時日の経過とともに

表 (2)

Dog No,	Months after operation	Bronchoscopic findings			Clinical conditions
		Stenosis	Secretion	Migration	
14	6	—	—	—	Asymptomatic, Alive
15	6	—	+	—	Asymptomatic, Alive
16	6	—	—	—	Asymptomatic, Alive
17	3	—	+	+	Died
18	3	—	+	—	Died (Pneumonie)
19	3	—	+	—	Died (Pneumonie)
20	2	—	—	—	Died (Pneumonie)
21	2	—	+	—	Sacrificed
22	3	—	—	—	Asymptomatic, Alive
23	3	—	—	—	Asymptomatic, Alive

に、プロテアーゼと被膜との間の結合が弛み、プロテアーゼの逸脱をみるに到るのであろう。

無症状であった犠牲死犬においても、プロテアーゼの周辺に、写真(4)のように、異物巨細胞や多核白血球の浸潤がみられたこともまた、プロテアーゼが被膜から少しばつ外れて、異物性の刺激を与えていることが判る。

元来、人工気管による気管再建術では、1) 癒痕組織による術後の気道狭窄、2) プロテアーゼの逸脱および3) 喀痰喀出障害による肺合併症の3つが主たる隘路といわれている。

我々の試作した人工気管では、無縫合はめ込み方式による吻合法が予期した効果を収め、術後の気道狭窄は、早期にプロテアーゼの逸脱をきたした1頭を除いては全くみられていない。

肺合併症も、術後の適当な処置により1例もみられなかったが、このことは術後、気管支鏡下に、気管気管支内異物の喀出検査を試みた際、期待された処である。

勿論、喀出が残存気管や気管支の咳嗽反射のみで充分に行なわれるとは考え難い処ではあるが、嚴重な術後管理を必要とする程ではなかったことは特筆すべきであらう。人工気管において、臨床的にも、上皮形成を期待しなくともよいであろうことが明らかとなったからである。

しかしながら、前記の人工気管では、プロテアーゼの逸脱が致命的な欠陥であることが明らかとなったので、この点の改良が必要となった。

そこで、Stenzel, Dunn, Rubin, 宮田らの報

告を参照し、コラーゲンの抗原基をプロクターゼで消化し、除去したものをガンマー線照射下で、シリコンにコーティングしてみた。

共同研究者、秋山の推定によると、本処置により、コラーゲン分子はシリコン分子と結合しており、これが生体内で、生体コラーゲン分子—半コラーゲン分子—シリコン分子という大きな分子となる可能性が高いのである。

このことから、コラーゲンコーティングされたプロテアーゼは、生体内で被膜と化学的に結合、強固な結合が期待されるのである。

表(2)は、この後期の人工気管を使用した群の成績を示す。

これから判るように、10頭中、5頭が生存しており、最長6カ月のもの3頭を算えている。なお、本稿執筆時の47年7月末では、最長9カ月、現在、犠牲死せしめた2頭を除き、3頭が元気に生存している。

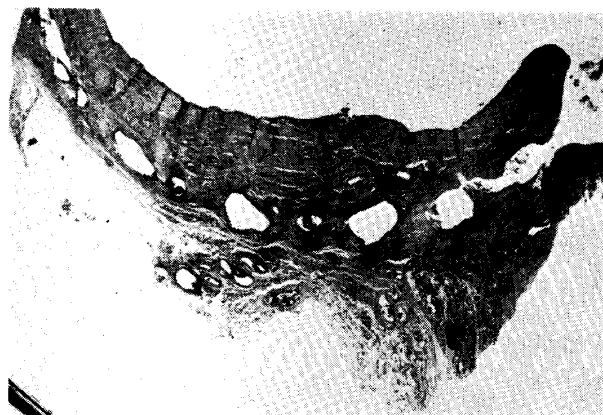


写真 5

その組織所見をみると、**写真(5)**のように、異物巨細胞や白血球の浸潤はみられず、膠原線維は、メッシュ間隙内にも充分に入り込んでおり、プロテアーゼは被膜とよく結合していることが判る。

このような成績から、我々は、我々の作成した人工気管の形状および吻合方法により、気道の狭窄を、また、コラーゲンコーティングにより、プロテアーゼの逸脱を防止しようと考えたのに到ったのである。

一方、この後期のコラーゲンコーティング人工気管を使用した群では、**表(2)**のように、肺合併症による死亡が3頭にみられている。

これは、切除気管の長さよりも人工気管の長さを3~4cm長く、あるいは短かくした実験犬のみにみられた。このことは、プロテアーゼが残存末梢気管、気管支を圧えたり、あるいはひっぱりすぎたりしたためにその咳嗽反射を制限し、喀痰喀出の障害が生じたものと考えている。

従って、人工気管による気管再建術においては、適当な長さのプロテアーゼを使用し、残存気

管、気管支の機能を可及的に保持せしめることが、術後の肺合併症の予防に大切であるといえる。

なお、残りのものでは、適当な長さのプロテアーゼを使用しており、**表(1)**の場合と同様肺合併症はみられていないことを付け加えておく。

以上の成績から、人工気管の3つの隘路となっている術後の狭窄は、プロテアーゼの逸脱および喀痰喀出障害に伴なう肺合併症は、我々の試作した形の人工気管に、コラーゲンコーティングした後期のものを使用することにより、ほぼ完全に克服しようと思われる。又、人工気管の作成にあたり、上皮形成が必須条件とは言えない。

(最後に、御校閲頂いた寺松孝教授に深甚の謝意を表す。又、実験遂行にあたり御助力頂いた人見滋樹助教授ならびに玉田二郎氏(浅野修二氏)に感謝致します。共同研究者、日本医用高分子研究所長、秋山太一郎博士およびコラーゲンの御提供を戴いた日本皮革研究所、宮田暉夫博士に深甚の謝意を表す。)