

表 題 端側血管吻合用ステントを用いた微小血管吻合法の血管開存評価

論文の区分 論文博士

著 者 名 杉浦 康史

所 属 自治医科大学医学部歯科口腔外科学講座

2022年4月15日 申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 歯科口腔外科学  
教授 森 良之

## 目次

1	はじめに	.....	P.1-4
2	目的	.....	P.5
3	対象	.....	P.6
4	方法	.....	P.7-17
5	結果	.....	P.18-24
6	考察	.....	P.25-29
7	おわりに	.....	P.30
8	参考文献	.....	P.31-36

## 1 はじめに

顕微鏡下微小血管吻合(以下、微小血管吻合)は、自家遊離組織移植などにおいて頻繁に行われる手技である。現在主流となっている微小血管吻合の方法は、細いナイロン糸を用いて血管吻合を行う手縫い縫合(図 1)であるが、吻合した血管内が閉塞して血流が障害されてしまうことがある。血管内閉塞をきたす原因の一つに血管吻合の技術的な要因がある。熟練者が手縫い縫合を行う場合でも吻合部血栓は生じることがあり、遊離組織移植 1000 症例を解析した研究において吻合部血栓は 4.5-6.8%生じたと報告されている[1]。それゆえ、高度な技術を回避するために、新たな器械を用いた血管吻合法が求められている[2]。

動脈と静脈の血管吻合があるが、手縫い縫合以外の方法は動脈吻合においては現在普及していない。ナイロン糸による手縫い縫合以外の方法として、リング・ピン型の自動血管吻合器が 1962 年に中山ら[3]により開発、ÖStrup ら[4]により改良が加えられ、現在本邦でも微小血管吻合器カップラー<sup>®</sup>として静脈吻合に多く用いられている(図 2)。

Chernichenko ら[5]は、リング・ピン型の自動血管吻合器による動脈吻合の成功率は 97.6%であったと報告しているが、血管壁が厚い動脈では、縫合リングに付いたステンレス製ピンに血管壁を反転させて固定する操作が難しい。そのため自動血管吻合器による動脈吻合は普及しなかった[6]。近年、動脈の端々吻合は、血管吻合用ステントによる in vivo 予備研究が行われており、血管吻合部の血栓形成と開存率および強度、血管吻合時間において

従来の手縫い縫合と同等もしくは優れていたと報告がなされている[2, 7]。

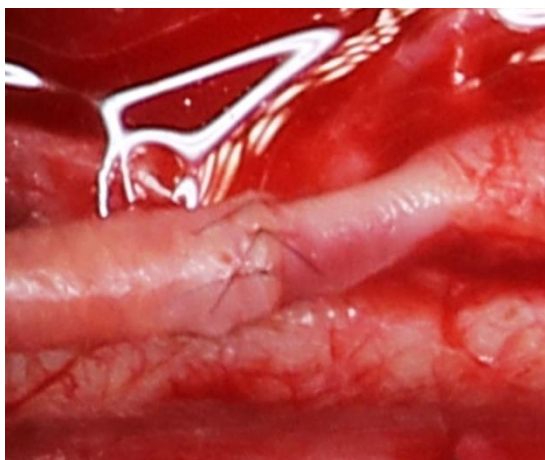


図1 手縫い縫合による動脈端々吻合の写真

ドナー側とレシピエント側における双方の血管の端と端がナイロン糸により吻合されている。



図2 微小血管吻合器カップラー<sup>®</sup>による静脈端々吻合の写真

ピンがついた2つのリングが連結されることにより吻合が行われている。

微小血管吻合は、ドナー側とレシピエント側のそれぞれの血管の端と端を吻合する端々吻合と、血管の端と血管の側面に作成した孔を吻合する端側吻合があり、血管の状態や位置関係により適した方法を選択する。端側吻合は、端々吻合と比較して成功率に差は無いと報告されている一方で、レシピエント側の血管の遠位の血流を保持できる利点がある [8,9]。端側吻合が簡便になれば、双方の血管に口径差がある場合や位置関係の問題で端々吻合が難しい場合でも血管吻合が可能になる。また、端側吻合は、モヤモヤ病や冠動脈閉塞症におけるバイパス術[10, 11]など適応症例が多い。しかし、血管吻合用ステントの研究は端々吻合においては進められているが、端側吻合では報告されていない。

手縫い縫合以外の方法による微小血管吻合法は複数報告されているが、実験に使用された動物の多くはラット[2, 7, 12-16]であった。Prabhuら[17]とLiangら[18]はウサギを使用し血管吻合用ステントによる微小血管吻合を報告しており、Mbaidjolら[19]は、ブタを実験動物としてレーザーを応用した微小血管吻合を報告していた。これらの動物の中でもブタは解剖学的に最もヒトに近いが、ブタを実験動物として血管吻合用ステントによる微小血管吻合を行った報告は認めなかった[20]。

そこで、新しく開発した端側血管吻合用ステント(T-shaped metal stents)を用いた血管の連結と周囲組織の接着による一連の端側吻合法を考案し、解剖学的にヒトに近いブタを用

いて実験を計画した(図 3)。

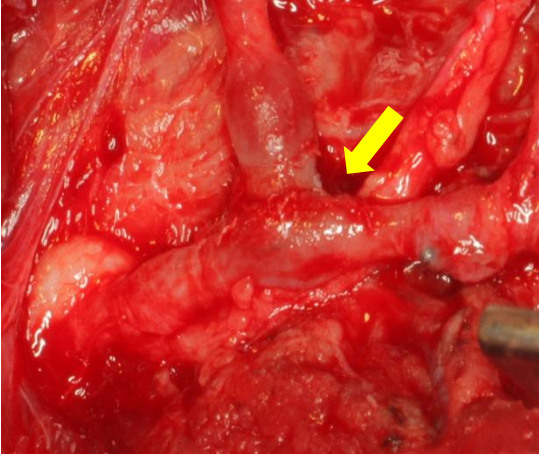


図 3 端側血管吻合用ステントによる端側吻合の写真

ドナー側の血管の端とレシピエント側の血管の側面に形成された孔の中に、端側血管吻合用ステントが挿入されることで双方の血管が連結されている。黄色の矢印は端側血管吻合用ステントによる吻合部を示している。

## 2 目的

この研究の目的は新しく開発した端側血管吻合用ステントを用いた端側吻合法を、ブタを実験動物として適応し、術後 4 週間後の血管吻合部の開存率と血栓形成を評価することである。微小血管吻合技術を容易にする新たな端側吻合法を確立し、将来的な臨床医学応用への可能性を示す。

### 3 対象

実験には 7-11 歳のメキシカンヘアレス種の雄のブタを 4 頭使用した。実験に使用したブタの体重は 31.1~45.0kg であった。端側血管吻合用ステントの大きさの限界で血管の直径は 1.5mm 以上必要であり、ラットの大動脈であれば適応可能だが血管壁の厚さや周囲組織の状態がヒトとは大きく異なるため適切な評価は困難であり、対象動物としてヒトに近い中動物であるブタを選択した(図 4)。



図 4 メキシカンヘアレス種のブタ

実際に実験に使用したブタのうち 1 頭の写真を示す。



## 4 方法

実施要綱が自治医科大学動物実験委員会に承認された後で、実験を行った(自治医科大学動物承認番号 16012)。

### 4-1 実験の概要

ブタの右側大腿動脈側面に 2 箇所を形成して、切除した左側大腿動脈の上流と下流の断端を端側吻合する方法により、ブタ 1 頭につき 2 箇所の端側吻合を行うことが可能である。セボフルランによる全身麻酔を施したブタ 4 頭計 8 箇所において端側血管吻合用ステントを用いた端側吻合を実施した。さらに端側血管吻合用ステント留置 4 週間後に、血管吻合部の血流を画像評価した後で、深麻酔科で覚醒させることなく安楽死処置を施した。組織学的解析のため安楽死後のブタから動脈吻合部の組織片を採取し実験終了とした。

### 4-2 実験動物の管理方法

抗凝固薬のチクロピジン塩酸塩 200mg(ニチステート<sup>®</sup>錠 100mg 2 錠)は、端側血管吻合用ステント留置 3 日前から混餌投与を開始した。抗血小板薬のアセチルサリチル酸 200mg(バイアスピリン錠<sup>®</sup>100mg 2 錠)は、端側血管吻合用ステント留置 2 日前から混餌投与した。

前述した 2 つの薬剤は実験終了(剖検日)まで混餌投与を継続した。麻酔前処置としてメデトミジン(ドミトール<sup>®</sup>)0.06mg/kg、ミタゾラム(ドルミカム<sup>®</sup>)0.3mg/kg、硫酸アトロピン 0.02mg/kg を筋肉内注射し、3.0%セボフルランで麻酔維持を行った。術中の心拍、血圧、動脈血酸素飽和度、体温などをモニタリングし、安定した生理状態であることを確認しながら端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合手術を行うことで、ブタの苦痛の軽減を図った。

周術期の抗凝固療法として、ヘパリンナトリウム注射液 150  $\mu$ /kg を微小血管吻合手術前と剖検直前に静脈内投与した。抗菌薬は術後 7 日目までアモキシシリン 125mg(パセトシンカプセル<sup>®</sup> 1 カプセル)を混餌投与した。週に 1 度、実験動物の活動性や創部を厳重に観察し、創部し開などの問題がある場合は包帯を巻くなどの必要な処置を施した。

ショックなど生理状態の異常が生じ、回復の見込みがないと判断される場合は実験を中止、その時点で犠牲死とし、術後経過観察中に重症感染症や著しい活動度の低下を認めた場合は、安楽死措置を施す人道的エンドポイントを設定した。

### 4-3 端側血管吻合用ステント

関東経済産業局と公益財団法人静岡県産業振興財団の支援を受けて2017年から戦略的基盤技術高度化・連携支援事業、戦略的基盤技術高度化支援事業として「微小血管吻合用ステントの開発」をテーマに、微小血管吻合ステントの開発・製造を行うタマチ工業株式会社と動物実験を行う自治医科大学、静岡県立静岡がんセンターを中心として研究が開始された。ニチノール(NiTi)を使用した血管吻合ステントの開発が行われ、開発された端々吻合用の微小血管吻合用ステント(国際公開番号：WO2016/167028)に関する研究成果が2017年に静岡県立静岡がんセンター三枝紀子医師により報告[2]され、端々吻合についての技術が確立された。しかしながら端々吻合は遊離組織移植や肝移植には用いられるが国内の市場規模が小さく、より市場の大きい冠動脈バイパスや端々吻合が困難な遊離組織移植症例にも使用できる端側吻合用ステントの開発が発案され、本研究事業の総括研究代表者であるタマチ工業株式会社取締役会長太田邦博氏と副総括事業代表者である自治医科大学非常勤講師井上啓太医師を中心として自治医科大学先端医療技術開発センターで実験を行う去川俊二医師、加持秀明医師、杉浦康史歯科医師との共同で端側血管吻合用ステントが開発された(特開2019-193730)。

端側血管吻合用ステントは、T字形態で、底部の平坦な部分から分岐する筒状の部分によ

り構成される(図 5, 6)。筒状の部分の先端は放射状に三角形の突起が付いており、挿入された後で血管内壁に接することで変位を抑制する。ステントの材質はニッケルチタン性でレーザー加工と熱処理により作成される。形状記憶合金なので圧縮して血管内に挿入可能であり、1.5 mmの血管内径に挿入できるよう、1 mm程度まで細く縮めることができる。また、ステントの表面積も体内に留置された際の腐食を避けるため最小に設計されている。血栓形成防止を目的として血液の乱流を少なくするため、ステントの厚みはなるべく薄くし100  $\mu\text{m}$  内に留められている。実験に先立って複数の大きさのステントを用意して、切除された大腿動脈の血管径にあわせて適切なサイズを選択した。



図 5 端側血管吻合用ステントの正面観

T字形態で、底部の平坦な部分とそこから分岐する筒状の部分により構成される。

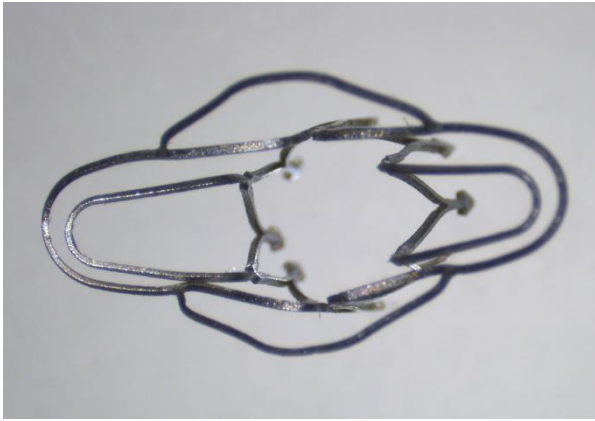


図6 端側血管吻合用ステントの上面観

形状記憶合金なので圧縮して血管内に挿入可能である。

#### 4-4 微小血管吻合手術方法

全身麻酔導入後、ブタを仰臥位に固定した。術野を消毒し、周囲は滅菌した布で覆った。左側大腿内側皮膚に切開を加え、縫工筋と薄筋の間を剥離して、伏在動脈を剖出した。次に伏在動脈を大腿動脈との分岐まで剥離し剖出した。それから中間広筋と恥骨筋の間を剥離して、大腿動脈を剖出し、大腿動脈を約 8cm の長さに切除した。同様に、反対側の大腿動脈を剖出した。手術顕微鏡 (M300; Leica, Ikegami, Japan) と端側血管吻合用ステントを用いて、切除した左側大腿動脈の上流と下流の断端を、右側大腿動脈の側面に形成した 2 箇所孔を利用して、2 箇所の端側吻合を行うことでバイパスを作成した。その手順は以

下に記載する(図 7, 8)。

まず、血管クリップを、切除された左側大腿動脈の両端と、右側大腿動脈の上流と下流の部分に血流を遮断するため適応した。右側大腿動脈の 2 つの血管クリップにより血流が遮断された範囲内で、血管の側面に 2 箇所の端側吻合のための孔を形成した。その 2 箇所の孔に、切除した左側大腿動脈の上流と下流の断端をそれぞれ端側吻合した。端側吻合は、端側血管吻合用ステントをマイクロ鑷子により血管内挿入することで行った。端側血管吻合用ステントの挿入後は、血管の吻合部断端周囲を瞬間接着剤(Aron alpha A; Sankyo, Tokyo, Japan)で接着し補強した。右側大腿動脈の 2 箇所の端側吻合を行った間の部分はチタン性結紮クリップ(LIGACLIP®; Ethicon-Johnson & Johnson Japan, Tokyo, Japan)により血流を遮断した。血管吻合部の血流を一時遮断することを目的として左側大腿動脈の両端と右側大腿動脈の上流と下流の部分に適応していた血管クリップを解除し、血流を再開させた(図 9)。創部を縫合閉鎖して手術終了とし、ブタを抜管して飼育室に移動させた。

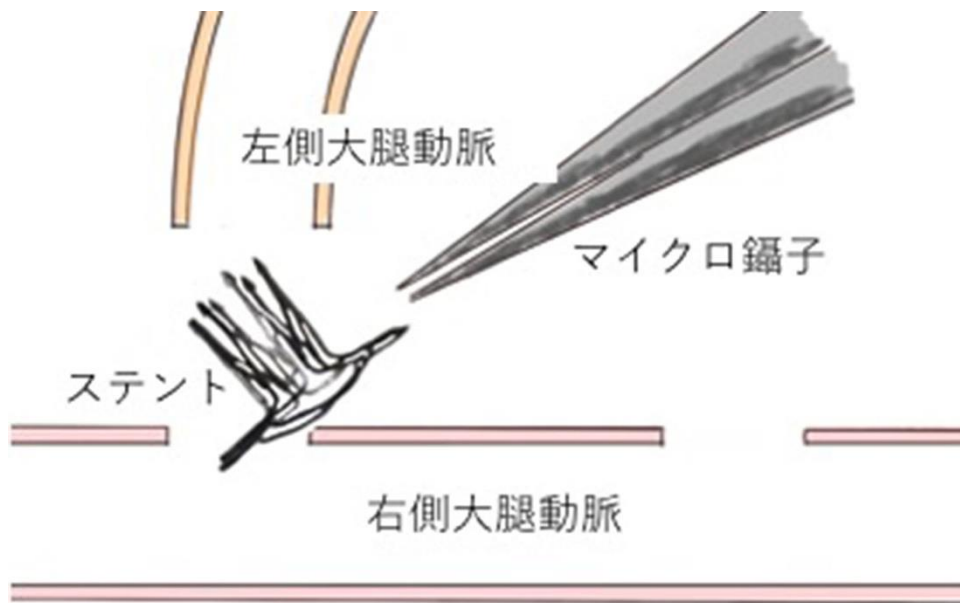


図7 端側血管吻合用ステントの血管内挿入の模式図

マイクロ鑷子にて右側大腿動脈の側面に形成した孔にステントの底面を挿入してから、切除された左側大腿動脈の中にステントの筒状の部分を挿入して、2つの血管を連結する。

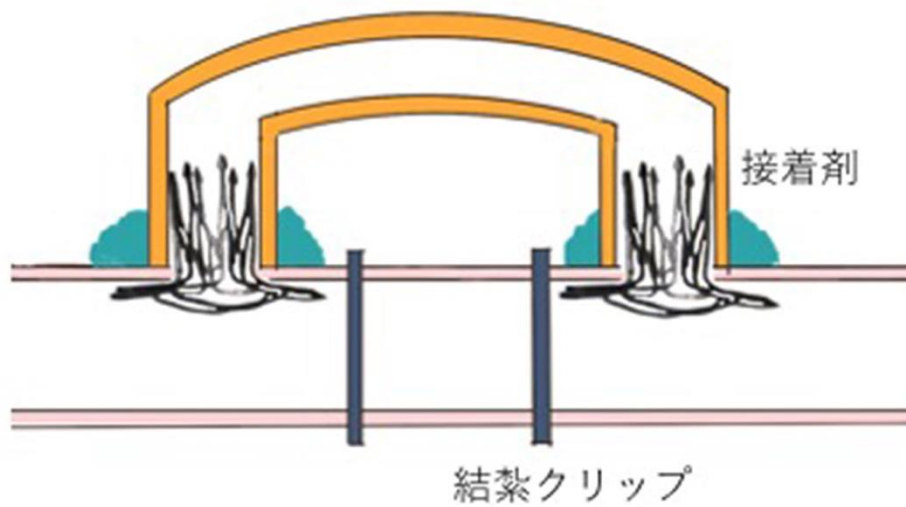


図8 2箇所での端側吻合を行なった状態を示す模式図

端側血管吻合用ステントによる2箇所での端側吻合の後で血管吻合部周囲を瞬間接着剤(Aron alpha A)で接着し補強した。さらに右側大腿動脈における2箇所の血管吻合部間はチタン性結紮クリップ(LIGACLIP®)により血流を遮断した。



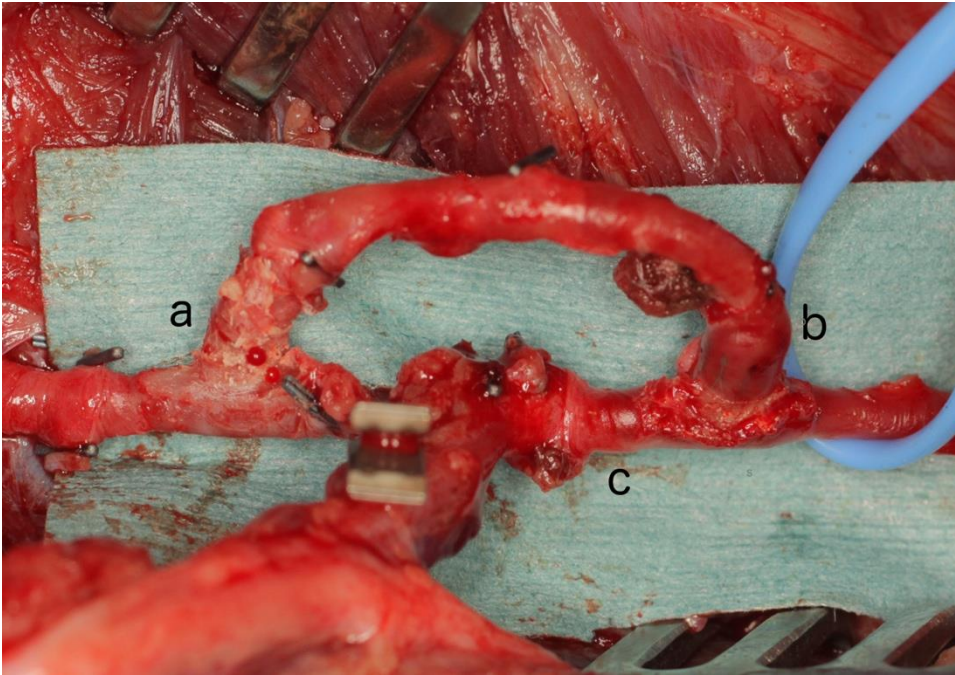


図9 端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合後の写真

端側血管吻合用ステントにより、右側大腿動脈の上流と下流に切除された左側大腿動脈を連結しバイパス形成した。

- a) 切除された左側大腿動脈の上流
- b) 切除された左側大腿動脈の下流
- c) 右側大腿動脈

#### 4-5 画像評価方法

端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合 4 週間後に、吻合部の血流と血栓の有無を評価した。ブタ 3 頭は超音波検査(Aplio 300; Toshiba, Tochigi, Japan)(図 10)により、ブタ 1 頭は CT 検査(SOMATOM Definition AS; Siemens, Tokyo, Japan)により評価した。



図 10 超音波検査を行っている写真

端側血管吻合用ステント留置 4 週間後に安楽死処置を施す前に、深麻酔科の状態で血管吻合部の血流を画像評価した。

#### 4-6 組織学的評価

組織学的解析のため、血管吻合 4 週間後に安楽死させたブタから動脈吻合部の組織片を採取し、4%ホルマリンで固定した。その後、レジンブロックとし、5  $\mu\text{m}$  の厚さにスライスし標本を作成した。標本を HE 染色(Sept Sapie, Tokyo, Japan)し、NanoZoomer と NDP(NanoZoomer and NDP.View, Hamamatsu, Japan)により血管の開存とステント周囲の血管壁の組織学的変化を観察した。

## 5 結果

実験動物のブタは、指定した期間内において4頭とも生存した。端側血管吻合用ステントを用いてブタ4頭、計8箇所にて端側血管吻合を実施した結果を下の表1に示す。

	ブタ 1	ブタ 2	ブタ 3	ブタ 4
性別	雄	雄	雄	雄
体重	41.1 kg	33.3 kg	32.3 kg	25.4 kg
画像検査による	上流 あり	上流 あり	上流 あり	上流 あり
吻合部の血流	下流 あり	下流 あり	下流 あり	下流 あり
組織検査による	上流 あり	上流 あり	上流 あり	上流 あり
血管開存の有無	下流 あり	下流 あり	下流 あり	下流 あり
周術期合併症	なし	なし	なし	なし
手術時間	140 分	197 分	120 分	110 分

**表 1 実験結果の要約**

画像検査による血管吻合部の血流の評価と組織検査による血管開存評価は、右側大腿動脈の上流と下流における左側大腿動脈との吻合部で評価した。その結果、各々の吻合部の血流と血管開存が確認できた。

ブタ 3 頭 6 箇所 of 血管吻合部においては、超音波検査による評価を行い、血流を確認した(図 11, 12, 13)。ブタ 1 頭 2 箇所 of 血管吻合部においては、CT による評価を行い、血管吻合部の血流を確認した(図 14)。微小血管吻合手術 4 週後の画像評価において、端側吻合を実施した 8 箇所全て血管吻合部の血流が確認できた。また組織検査において血栓は認められず、血管の開存が確認できた。

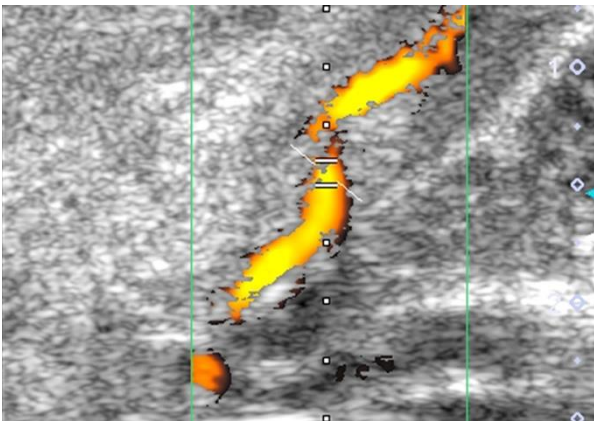


図 11 ブタ 1 における超音波検査の写真

上流の血管吻合部（下図両矢印）の血流を示している。

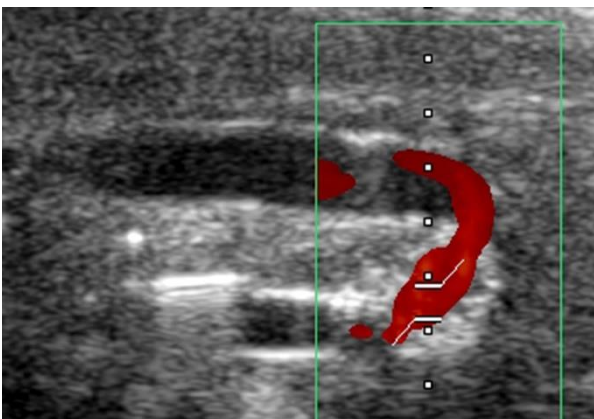
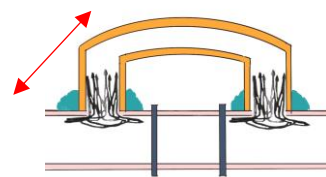
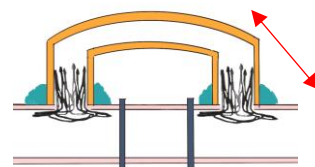


図 12 ブタ 2 における超音波検査の写真

下流の血管吻合部（下図両矢印）の血流を示している。



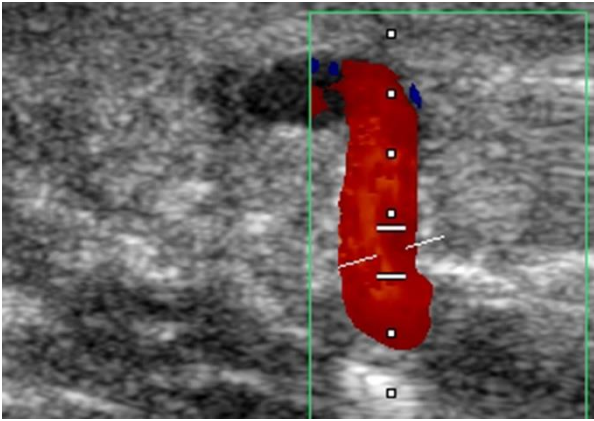


図 12 ブタ 3 における超音波検査の写真

下流の血管吻合部（下図両矢印）の血流を示している。

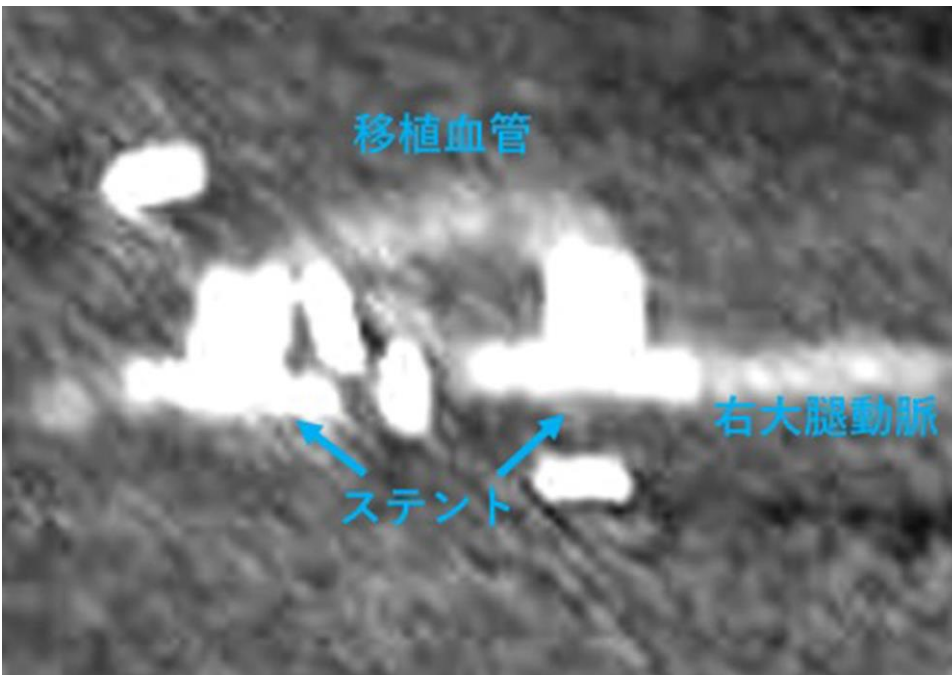
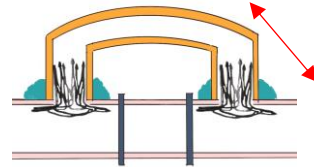


図 14 ブタ 4 における血管吻合部の造影 CT 像

端側血管吻合用ステントが確認でき、移植した血管が明瞭に造影された。



組織学的解析のため、微小血管吻合手術 4 週間後に端側吻合部周囲の組織片を採取(図 15)し、組織学的変化と血管開存を評価した。血管吻合部周囲に強い瘢痕形成が認められたが、全ての血管の開存が確認できた(図 16)。またステントの先端付近には新生内皮細胞の存在が確認されたが内膜肥厚は軽度であった(図 17)。

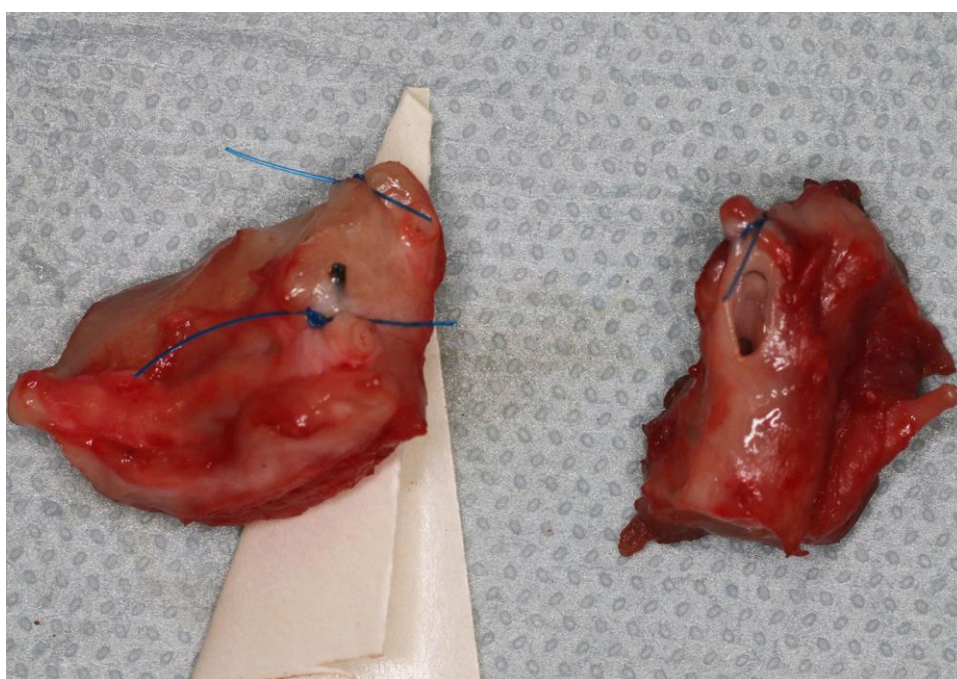


図 15 プタ 2 における採取した血管吻合部の組織片

ホルマリン固定後に軟 X 線写真を撮影して、切片作成部位と薄切り方向を決定し、樹脂包埋しプレパラート作成した。

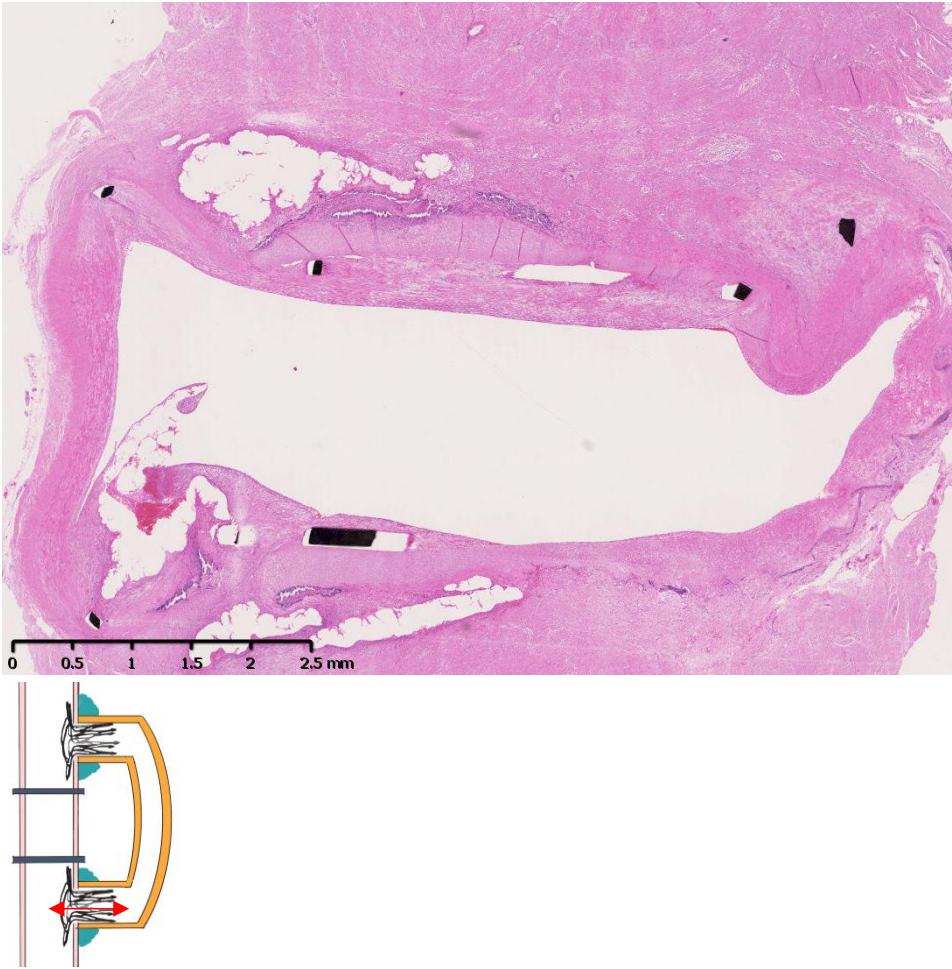


図 16 プタ 2 における HE 染色像 (×1.25)

下流の端側血管吻合用ステントによる血管吻合部(下図両矢印)の弱拡大像において、血栓の存在は確認できず血管の開存が確認できた。



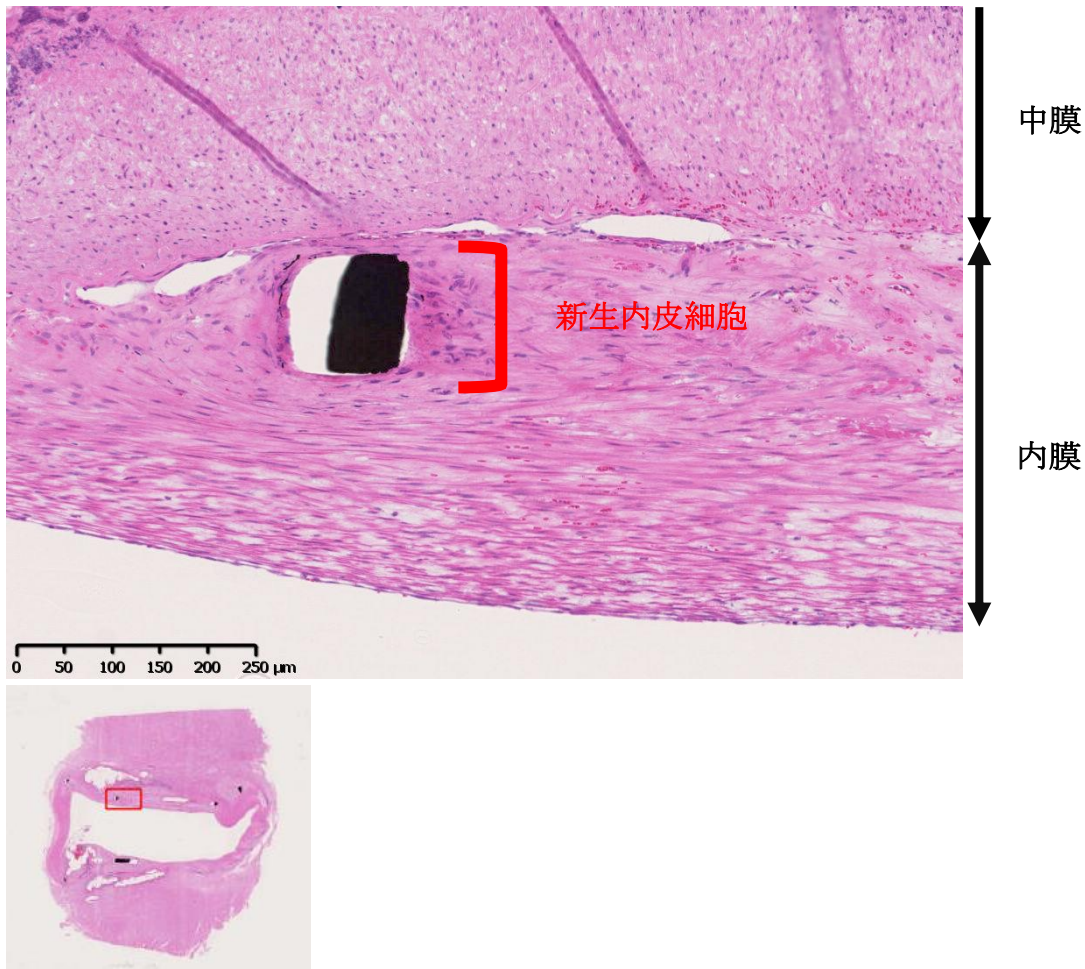


図 17 プタ 2 における HE 染色像 (×10)

動脈壁は一層の内皮細胞と内皮下組織(コラーゲン繊維、弾性繊維など)で構成される内膜、平滑筋と弾性線維および結合組織により構成される中膜、疎性結合組織からなる外膜の 3 層構造となっている。上図は下図の赤枠で囲んだ部分の強拡大を示している。ステント周囲に新生内皮細胞が認められた。またステント周囲の内膜肥厚は軽度であった。

ブタ 1 頭における手術時間は 110～197 分であり、端側吻合をできる状態に血管壁を剖出して準備する時間と 2 箇所 of 端側吻合時間を併せて 50～70 分程度であった。尚、端側血管吻合用ステントの挿入と接着補強に要した時間は、血管吻合 1 箇所につき 12～20 分程度であった。しかし技術が確立していなかったことによる操作のやり直しなどが理由で、今回血管吻合に要した正確な時間は記録できなかった。

## 6 考察

端々血管吻合用ステントの安全性は、Saegusa ら[2]がラットを使用した実験で報告している。本実験の前実験として Saegusa ら[2]が報告した端々血管吻合用ステントを用いて、ブタによる端々吻合実験を行なった。しかし、血管吻合部の血流が直線的であることから画像検査による血流の信憑性が乏しいことなど課題が認められた。一方、端側血管吻合用ステントによる端側吻合は、吻合部の血流が屈曲するので画像検査で捉えやすく課題であった画像検査による信憑性が改善された。また、臨床応用する上で端側血管吻合用ステントは遊離組織移植だけでなく、モヤモヤ病や冠動脈閉塞症などの端側吻合を必要とする症例への実用性に優れると考えられた。実験に使用したブタの大腿動脈の組織学的評価における血管内径は 1.5-2.0mm であり、ヒトにおける端側吻合を想定するとブタは実験動物として適切であった。

端側血管吻合用ステントによる血管吻合部の血流は、超音波検査もしくは造影 CT により評価した。超音波検査でも血流の評価は可能であるが、造影 CT の方が超音波検査よりも鮮明な画像を得ることができることが分かった。本実験では造影 CT での評価はブタ 1 頭のみにはしか実施しておらず、今後の研究では造影 CT による評価が望ましいと考えている。

Saegusa ら[2]は、ラットにおける端々血管吻合用ステントによる血管吻合実験の組織学的

検査において、冠動脈ステント使用時と同様の軽度局所内膜肥厚を示したが、血管内径の変化は認められなかったと報告している。本実験でも組織学的検査において、血管の開存が確認でき、端側血管吻合用ステントの周囲に新生内皮細胞の増殖が認められた。

本実験において端側血管吻合用ステントを血管吻合部に挿入した後、端側血管吻合用ステント単独では維持力が十分ではないため、シアノアクリート系接着剤で血管吻合部を補強した。血管吻合用ステントによる微小血管吻合の際にシアノアクリート系接着剤を使用することの安全性は報告されているが、端側吻合では接着領域に端々吻合とは異なる液体力学的緊張が働く可能性があり生体外緊張試験が将来的に必要である[21]。

端側血管吻合用ステントの維持力の改良は、今後の課題と考えている。端側血管吻合用ステントをマイクロ鑷子により血管内に挿入する操作は容易である。しかしながら、シアノアクリート系接着剤による血管吻合部を補強する操作において、湿潤した状態では接着剤が硬化しにくいことや、血管同士が密着した状態で適切に使用しないと接着剤と血管壁の間に血腫形成してしまうことがあった。そのため、従来の縫合法よりも時間短縮させるためには、接着剤による補強を要さない維持力を有する端側血管吻合用ステントへの形態改良が求められる。また同時に血管吻合部の補強に用いることができるシアノアクリート系接着剤以外の材料、例えばヒトフィブリノゲン及びヒト由来のトロンビン画分を固着さ

せたシート状生物学的組織接着・閉鎖剤であるタコシール<sup>®</sup>組織接着用シートの適応についても模索したいと考えている。

自動血管吻合器を用いた微小血管吻合は、静脈吻合においては従来の手縫い縫合と代替できる優れた方法である。Stranixら[22]は、自動血管吻合器を用いた静脈の微小血管吻合は、合併症の発生が多いとされる下肢再建においても、手縫い縫合と比較して皮弁生着や合併症の割合は劣らなかったと報告している。一方で、Wuら[23]による自動血管吻合器による静脈吻合のレビューにおいて、皮膚が薄い場合や放射線照射により人工物の排出や触知といった特異的な合併症が報告されている。血管吻合用ステントによる微小血管吻合では、血管内に人工物を埋め込むので、このような合併症は回避できると考えられる。

自動血管吻合器を動脈吻合に用いる場合、吻合する血管壁を反転させて連結器のピンに留める必要があるが、動脈は血管壁が厚いことが多いためその操作が難しい。Sandoら[24]はブタを実験動物として、自動血管吻合器による動脈吻合を容易にするために、血管壁を反転させる専用の器械を報告し、動脈吻合においても手縫い縫合より簡便で効率的であったとしている。しかしながら動脈壁を反転させて連結器のピンに留める操作は、潜在的な血管内膜損傷や吻合部の緊張によって血栓が生じる可能性を高める。また、静脈吻合であったとしても端側吻合では、血管壁を反転させる操作は技術的に難しい。端側血管吻合用

ステントによる血管吻合では、血管壁を反転させる必要がないので、前述したような症例にも適応できる。本実験は動脈の端側吻合であったが、端側血管吻合用ステントは静脈吻合にも適応できる可能性があるので、今後の実験においては、静脈端側吻合の適応も評価したいと考えている。

本実験では抗凝固薬や抗血小板薬が、すでに報告されている手縫い縫合以外の微小血管吻合に関する多くの動物実験同様投与されている[2, 7, 17, 19]。しかし、微小血管吻合の実臨床においては吻合部血栓抑制を目的として周術期抗凝固療法や抗血小板薬投与が行われな  
いこともあり、血管吻合用ステントにおける今後の動物実験では抗凝固薬や抗血小板薬投与の意義を検討する必要がある。

端側血管吻合用ステントで血管吻合が可能であることが分かったが、この研究には制限がある。まず、動物と血管吻合の絶対数が少なかった。吻合する血管の剖出や端側吻合を行うため血管側面に孔を作成する操作など、端側血管吻合用ステントを血管内へ挿入するための前準備が必要である。しかし、その操作に慣れていなかったことによるやり直しなどがあり、血管吻合時間の記録が曖昧になってしまった。そのため効率性において従来の血管吻合方法との比較は困難となってしまった。端側血管吻合用ステントを血管内に容易に挿入する補助となる器材の開発や、血管側面の長軸に沿った位置かつステントの大きさ

に合わせた適切な孔を形成するための装置開発を行い、この問題を解決していきたいと考えている。また端側血管吻合用ステントの操作性や維持力を高めるためにも、現在のステント形態の改良も検討したいと考えている。また、組織検査において血管吻合部の開存と、ステント周囲の新生内皮細胞の浸潤を確認できたが、従来のナイロンによる手縫い縫合との比較はしておらず、更なるデータの蓄積が必要である。また、本実験では、バイパスされた左側大腿動脈の血流を優先して右側大腿動脈の 2 箇所の端側吻合を行った間の部分はチタン性結紮クリップにより血流を遮断したが、レシピエント側の血管の遠位の血流を保持できるという端側吻合の利点が損なわれてしまっている。2 箇所の血管吻合部間の血流を遮断せずに血流が保たれるかどうかは今後の実験において確認が必要と考えている。

今回、ヒトに近い中動物のブタを実験動物として、端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合が可能であることを実証できた。血管開存は確認できたが、操作性や維持力において課題があり、接着剤による補強を必要としない端側血管吻合用ステントへ更なる改良を進めていきたい。

## 7 おわりに

本実験において、端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合を行い吻合血管の開存が確認できた。動脈微小血管吻合や動静脈における端側吻合などの、手縫い縫合以外では血管吻合が困難な症例にも端側血管吻合用ステントは臨床応用できる可能性がある。今後は、更なる改良を加えた端側血管吻合用ステントを用いて、他の血管吻合法と有用性を比較検討する予定である。血管吻合技術を容易にし、施術者の技術が原因となる合併症を撲滅するために更なる研究をおこなっていききたい。



## 8 参考文献

1. Pohlenz P, Klatt J, Schön G, Blessmann M, Li L, Schmelzle R. Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:739–743, 2012.
2. Saegusa N, Sarukawa S, Ohta K, Takamatsu K, Watanabe M, Sugino T, Nakagawa M, Akiyama Y, Kusuhashi M, Kishi K, Inoue K. Sutureless microvascular anastomosis assisted by an expandable shape-memory alloy stent. *PLoS One* 12:e0181520, 2017.
3. Nakayama K, Tamiya T, Yamamoto K, Akimoto S. A simple new apparatus for small vessel anastomosis (free autograft of the sigmoid included). *Surgery* 52:918–931, 1962.
4. Östrup LT, Berggren A. The UNILINK instrument system for fast and safe microvascular anastomosis. *Ann Plast Surg* 17:521–525, 1986.
5. Chernichenko N, Ross DA, Shin J, Chow JY, Sasaki CT, Ariyan S. Arterial coupling

for microvascular free tissue transfer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 138:614–618, 2008.

6. Ardehali B, Morritt AN, Jain A. Systematic review: anastomotic microvascular device. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 67:752–755, 2014.

7. Bauer F, Fichter AM, Loeffelbein DJ, Wolff KD, Schütz K, Mücke T. Microvascular anastomosis using modified micro-stents: a pilot in vivo study. *J Craniomaxillofac Surg* 43:204–207, 2015.

8. Heidekrueger PI, Ninkovic M, Heine-Geldern A, Herter F, Broer PN. End-to-end versus end-to-side anastomoses in free flap reconstruction: single centre experiences. *J Plast Surg Hand Surg* 51:362–365, 2017.

9. Broer PN, Moellhoff N, Mayer JM, Heidekrueger PI, Ninkovic M, Ehrl D. Comparison of Outcomes of End-to-End versus End-to-Side Anastomoses in Lower Extremity Free Flap Reconstructions. *J Reconstr Microsurg* 36:432–437, 2020.

10. Lang MJ, Kan P, Baranoski JF, Lawton MT. Side-to-side superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass technique: application of fourth generation bypass in a case of adult moyamoya disease. *Oper Neurosurg* 18:480–486, 2020.
11. de Mulder M, Broers CJ, Jansen EK, de Swart HBRM, Peels HOJ, Lieuw-A-Fa MLM, Umans VAWM. Arterial end-to-side grafting in coronary artery bypass grafting: the Tector procedure. *Neth Heart J* 18:7–11, 2010.
12. Assersen K, Sørensen J. Intravascular stenting in microvascular anastomoses. *J Reconstr Microsurg* 31:113–118, 2015.
13. Qassemyar Q, Michel G. A new method of sutureless microvascular anastomoses using a thermosensitive poloxamer and cyanoacrylate: an experimental study. *Microsurgery* 35:315–319, 2015.
14. Davis CR, Rappleye CT, Than PA, Rodrigues M, Findlay MW, Bishop SN, Whitmore

AJ, Maan AN, McGoldrick RB, Grobbelaar AO, Gurtner GC. Sutureless microsurgical anastomosis using an optimized thermoreversible intravascular poloxamer stent. *Plast Reconstr Surg* 137:546–556, 2016.

15. Smeets R, Vorwig O, Wöltje M, Gaudin R, Luebke AM, Beck-Broichsitter B, Rheinnecker M, Heiland M, Grupp K, Gröbe A, Hanken H. Microvascular stent anastomosis using N-fibroin stents: feasibility, ischemia time, and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121:e97–e103, 2016.

16. Özer F, Nişancı M, Taş Ç, Rajadas J, Alhan D, Bozkurt Y, Günal A, Demirtaş S, Işık S. Sutureless microvascular anastomosis with the aid of heparin loaded poloxamer 407. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 70:267–273, 2017.

17. Prabhu IS, Homer-Vanniasinkam S. A proof-of-principle study on animals for a new method of anastomosing vessels using intraluminal stents. *J Craniomaxillofac Surg* 41:327–330, 2013.

18. Liang X, Sun G, Hu B, Li J. Microvascular sutureless adhesive bonding anastomosis with a new soluble hollow stent. *J Craniofac Surg* 24:1823–1827, 2013.
19. Mbaidjol Z, Kiermeir D, Schönfeld A, Arnoldi J, Frenz M, Constantinescu MA. Endoluminal laser-assisted vascular anastomosis-an in vivo study in a pig model. *Lasers Med Sci* 32:1343–1348, 2017.
20. Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb Jr FJ, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol* 49:344–356, 2012.
21. Aizawa T, Kuwabara M, Kubo S, Domoto T, Aoki S, Azuma R, Kiyosawa T. Sutureless microvascular anastomosis using intravascular stenting and cyanoacrylate adhesive. *J Reconstr Microsurg* 34:8–12, 2018.
22. Stranix JT, Rifkin WJ, Lee ZH, Anzai L, Jacoby A, Ceradini DJ, Thanik V, Saadeh PB, Levine JP. Comparison of Hand-Sewn versus Coupled Venous Anastomoses in

Traumatic Lower Extremity Reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 35:31–36, 2019.

23. Wu GJ, Loewenstein SN, Mailey BA, Sasor S, Cook J, Hassanein AH. Unique Complications of Venous Anastomotic Couplers: A Systematic Review of the Literature. *J Reconstr Microsurg* 36:403–411, 2020.

24. Sando IC, Plott JS, McCracken BM, Tiba MH, Ward KR, Kozlow JH, Cederna PS, Momoh AO. Simplifying Arterial Coupling in Microsurgery-A Preclinical Assessment of an Everter Device to Aid with Arterial Anastomosis. *J Reconstr Microsurg* 34:420–427, 2018.

## 謝辞

本研究の遂行、論文作成を行うにあたり多くの方々の御支援、御協力を賜りました。謹んで御礼申し上げます。埼玉医科大学国際医療センター形成外科去川俊二教授、アヴェニューセルクリニック井上啓太先生に本研究を主導いただき、論文の制作までご指導を賜りました。静岡県立こども病院形成外科加持秀明先生には実験の協力と日頃の臨床から大変お世話になりました。自治医科大学外科学講座形成外科吉村浩太郎教授、自治医科大学歯科口腔外科学講座森良之教授には論文作成に加え最近の知見についても御指導いただきました。今回の実験に使用した端側血管吻合用ステントは、タマチ工業株式会社の太田邦博様、高松賢介様方により開発、ご提供いただき論文作成の際も多大な御指導を賜りました。本研究は、自治医科大学先端医療技術開発センターにて実施し、同スタッフの皆様の協力のもと行ないました。また、本研究を進めるにあたりご支援、ご協力をいただきながら、ここにお名前を記すことが出来なかった多くの方々にも深く感謝の意を申し上げます。最後に、陰ながら支えてくれた妻と2人の子供達に心から感謝致します。