

氏名	杉浦 康史
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 832号
学位授与年月日	令和 4年 8月 18日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 西野 宏 (委員) 教授 細谷 好則 准教授 眞田 幸弘

論文内容の要旨

1 研究目的

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、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が主流であるが、吻合した血管内が閉塞し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要因の一つである技術的要因を排除するため血管吻合用ステントの開発が進められている。

微小血管吻合の中でも、端側吻合は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一方、モヤモヤ病や冠動脈閉塞症におけるバイパス術など適応症例が多い。しかし、端々吻合の血管吻合用ステントの研究は進められているが、端側吻合の報告は認めない。

微小血管吻合後に血管閉塞した場合に、血管内に血栓が形成されていることが多いが、生体でしか評価できない事象である。本実験の目的は、新しく開発した端側血管吻合用ステントを用いた血管の連結とその周囲組織の接着による一連の端側吻合法を、解剖学的にヒトに近いブタに適応し、将来的な臨床医学応用への可能性を示すことである。

2 研究方法

実験には7-11歳のメキシカンヘアレスブタを4頭使用し、全身麻酔を施して、端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合手術を行った。手術顕微鏡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2箇所端側吻合を行うことでバイパスを作成する方法により、計8箇所の端側吻合を実施した。端側血管吻合用ステントの挿入後は、血管吻合部周囲を瞬間接着剤で接着して補強した。

端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合手術4週間後に、血管吻合部の血流を超音波検査または造影CTにより画像評価した後で、深麻酔科で覚醒させることなく実験動物のブタに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血管吻合部周囲の組織片を採取した後で組織学的評価を行い実験終了とした。

3 研究成果

端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合手術4週後の画像評価により、端側血管吻合を実

施した 8 箇所全てにおいて血管吻合部の血流が確認できた。また、組織学的解析においても血栓は認められず血管の開存が確認でき、ステントの先端付近には新生内皮細胞が認められたが内膜肥厚は軽度であった。

4 考察

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端側微小血管吻合が可能であることを実証できた。血管吻合部の血流の評価方法として、超音波検査でも可能であったが、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と分かった。端側血管吻合用ステントによる微小血管吻合における血管開存は確認できたが、操作性や維持力において課題を認めた。臨床応用のためには、本実験に用いた端側血管吻合用ステント形態の改良や、ステントの挿入を容易にするための補助的な器械の開発、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の適応についても検討することが必要と考えられた。

5 結果

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といった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。

論文審査の結果の要旨

杉浦氏は歯科医師として、口腔がんの臨床に携わっている。所属する自治医科大学歯科口腔外科では多くの進行口腔がんの症例の拡大切除・組織再建手術が行われている。その臨床に携わる中、手術後における機能形態の改善を目指し、形成外科の研修を始めた。遊離自家組織移植術における自動血管吻合器に着目した。現在静脈の自動血管吻合器は実臨床で使用されているが動脈の自動血管吻合器は開発されていない。静脈と異なり動脈は血管壁が厚く、現在使用されている器具では対応ができないからである。本研究は研究者が開発に関与した端側血管吻合用ステントを初めてブタを用いた動物実験で使用した結果の報告である。開発の過程と実験結果の発表が行われた。新規の動脈端側血管吻合用ステントを共同研究者とともに開発を行い、動物実験で初めて使用した結果、吻合血管の開存を認め、将来の臨床使用に向けて大きな一歩を踏み出した。以上の点は新規性と独創性を備え、医学医療における意義は高いと委員会として判断をした。

当初提出された学位論文の内容について改訂を求めた主な箇所を以下に示す。

1：新しい端側血管吻合用ステントの開発への関与について明確な記載がされていない。特許も関与してくると考えられるため、現在の事実関係を明確に記載すべきである。→新たに開発した端側吻合用ステントの特許に関する記載と杉浦氏を含む関係者の記載が追加された。今回開発された端側吻合用ステントの開発における留意点も可能な範囲で記載が追加された。

2：今回の血管吻合実験モデルの血行動体は端々吻合実験モデルと同様であり、端側吻合の研究

として用いられるのは疑義がある。→再建血管内腔の血流確認が明確にできるように今回の血管吻合モデルを設定された。指摘された点は課題として考えており、今後の血管吻合モデルに反映させる点を追加記載された。

3：動物実験モデルで使用された血管接着剤は実臨床では使用困難と考えられる。→今後の研究において実臨床で使用が可能な医療材料について検討を行う旨が考察に追加記載された。

4：動物実験モデルにおける抗凝固薬投与が実臨床と乖離がある。→今後の検討課題であることが考察に追加記載された。

5：血管開存と血管内皮細胞増生を示す組織標本図がわかりにくい。→血管の撮影方法を指示し、わかりやすい図に改訂された。

6：本論文の主たる結果を示した表がわかりにくい。→結果が一目でわかる記載に改定された。

7：図と表の説明がわかりにくい。→わかりやすく改定された。

指摘点を改定された学位論文は医学博士を授与するに十分な論文と審査委員一同判断した。

試問の結果の要旨

杉浦氏は歯科医師として、口腔がんの臨床に携わっている。所属する自治医科大学歯科口腔外科では多くの進行口腔がんの症例の拡大切除・組織再建手術が行われている。その臨床に携わる中、手術後における機能形態の改善を目指し、形成外科の研修を始めた。遊離自家組織移植術における自動血管吻合器に着目した。現在静脈の自動血管吻合器は実臨床で使用されているが動脈の自動血管吻合器は開発されていない。静脈と異なり動脈は血管壁が厚く、現在使用されている器具では対応ができないからである。本研究は研究者が開発に関与した端側血管吻合用ステントを初めてブタを用いた動物実験で使用した結果の報告である。開発の過程と実験結果の発表が行われた。

主な質疑応答を下記に示す。

1：新しい端側血管吻合用ステントの開発への関与について。

Saegusa が開発した端々吻合用ステントを用いて端側血管吻合用ステントの開発が進められた。杉浦氏はその形状開発に深く関与したことが示された。

2：新しい端側血管吻合用ステントの特許について。

確認が取れていなかった。確認をするように指示した。

3：今回の血管吻合実験モデルの血行動体は端々吻合実験モデルと同様であり、端側吻合の研究として用いられるのは疑義がある。

再建血管内腔の血流確認が明確にできるように今回の血管吻合モデルを設定した。指摘された点は課題として考えており、今後の血管吻合モデルに反映させることとなった。

4：血管開存と血管内皮細胞増生を示す組織標本について。

提示された図では理解が困難であった。血管の撮影方法の改善を指示し、わかりやすい図に改訂を指示した。また再生された血管内皮細胞と血管内腔に増生した組織について検討がされていない

かった。再度組織切片を作成しあらためて検討するように指示した。

諮問においては前述のごとく課題が存在した。杉浦氏は本研究の課題と限界に対して認識をしており、真摯な受け答えであった。指摘された点を追加検討し、博士論文に反映させることとなった。臨床における課題を研究テーマとし、今後の医学と医療に貢献しようとする態度は、研究者として医学博士を授与するに十分な資質と判断された。審査委員一同合格の判断であった。