

氏名(本籍) 市 来 正 隆

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 2095 号

学位授与年月日 平 成 元 年 2 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最終学歴 昭 和 54 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 幼若ラット成長過程における自家動・静脈グラフトの力学的, 病理学的研究

(主 査)
論文審査委員 教授 森 昌 造 教授 毛 利 平
教授 京 極 方 久

論 文 内 容 要 旨

小児において動脈血行再建術を必要とする疾患は、重症川崎病の冠動脈疾患を始めとして腎動脈疾患、血管造影後合併症を含む動脈外傷など多様であり、かつ頻度も増加している。小児の動脈バイパス術では個体の成長に伴いグラフトも長さ、径ともに成長することが望ましく、人工血管は適さず、自家組織の方が有利と考えられる。臨床的には個体の成長に伴う発育と遠隔期開存性は必須であるが、動脈・静脈グラフトを使用した場合、いずれが目的にかなっているか不明である。そこで個体の成長とともに自家動静脈グラフトの口径と長軸方向の適切な発育があるかを計測し、同時に力学的、病理学的変化について観察を行い、成長期での自家血管グラフトの有用性を検討した。

実験モデルとして4周令ないし7周令のウィスターKY幼若ラットを用いた。この時期では成獣の約3分の1の体重であった。手術用顕微鏡下にて総頸動脈の全周を剥離、露出し、微小血管用手術器械を使用して、総頸動脈の再建を施行した。次の3群に分け観察した。A群：動脈切離後、端々で再吻合した単純動脈吻合を吻合操作の影響を見るためのモデルとした。B群：動脈の一部を摘出し、動脈グラフトとして再び同じ部位に移植する自家動脈グラフトのモデルとした。C群：外頸静脈グラフトを採取後、動脈を切離しその間に移植する自家静脈グラフト移植のモデルとした。A群7頭、B群12頭、C群35頭、計54頭につき、頸動脈の血行再建を施行し以下の項目につき観察した。幼若時と成獣時の対側頸動脈、静脈をコントロールとした。

(1)体重、体長、外径(対側頸動脈、宿主動脈、吻合部、グラフト中央部)、グラフト長につき移植前、標本採取時に測定した。(2)病理組織標本：コントロール群、A群、B群、C群ともにHaematoxylin-Eosin, Elastica-Masson, Azan-Mallory染色を施し縦断、横断切片を作成し、内、中、外膜の組織学的変化について観察した。また量的変化を知るため同周令で血行再建し、観察期間の等しい標本について宿主動脈、吻合部位、グラフト中央部でのそれぞれの内、中、外膜層の厚さを顕微鏡下に計測した。(3)力学的物性試験用標本：A群、B群、C群の摘出標本をただちに試験機にかけ、強度とコンプライアンスを長軸方向と円周方向で測定した。長軸方向では荷重-歪み曲線を求め引張強度を測定した。更に破断部近傍を走査型電子顕微鏡で検討した。また負荷、除荷させ繰り返し荷重下での血管の変形挙動を調べ、血管の粘弾性的特性を示すヒステリシス曲線を描かせた。円周方向では内圧をかけることでそれに応答する外径の歪みを測定する試験装置を作成しコンプライアンスを各群の試験片で求めた。本実験に供したウィスターKYラットの周令と体重の関係は直線的成長を表しており実験モデルが個体の周令の増加とともに成長し、かつ均等な成長過程をとることを明らかにした。また体長との関係でも同等の意義を

有していることが判明した。次にコントロールでの体重と頸動脈外径の関係では加齢とともに外径も増加することが明らかとなった。以上の前提の正しいことを踏まえ成長過程での吻合部、グラフト部の外径及びグラフト長の発育があるか否かの観察をした。動脈を一度切離し、再吻合しても外径は自然の成長を保ち大きくなり、遊離自家動脈グラフト長及び外径も同様に個体の成長に応じて増加することが証明された。A群端々吻合とB群自家動脈グラフトの吻合部外径増加率はt検定より両群間に有意差を認めず、A群はB群の吻合部での比較対照になることを確認した。両群の吻合部では病理組織学的には内膜肥厚、弾性線維の弾裂変性、膠原線維と新生血管の増加を認め、また組織計測でも両群間に有意差を認めなかったことより、自家動脈グラフト移植吻合部の組織学的変化はグラフト移植によるものではなく、単に吻合操作に由来するものと考えた。自家動脈グラフトは吻合部近傍に内膜肥厚、外膜の膠原線維の増加を認めたが、内膜、中膜、外膜の3層構造は保たれていた。力学的には両群ともに吻合部で強度は保たれたがコンプライアンスの低下を認めた。動脈グラフト中央部でのコンプライアンスは宿主動脈と同等であった。これらの事実から吻合部での内膜肥厚はコンプライアンスの不適合性によるものでなく、吻合操作が原因であると考えた。静脈グラフトは移植後早期から病理組織学的及び力学的物性の変化が著しく、動脈血圧の環境に順応出来ず成長過程遠隔期の開存を得ることは困難であった。以上より成長過程における自家動脈グラフトの血行再建では吻合に由来する吻合部の病理組織学的、力学的変化は認めたが、グラフト自体はvaso-vasorumの切離やdenervationを受けたにもかかわらず、その変化は軽微でグラフト長と外径は宿主動脈と同様に成長し機能的にも有用であると考えた。

審査結果の要旨

小児の動脈血行再建術における問題点の一つとして、再建部位が個体の成長に応じた口径および長さの増加が得られるか否かがあげられる。即ち、パッチ形成の場合を除き人工血管による置換術は適さないとされており、自家動・静脈が用いられている。これらの自家組織が実際に成長するか否かを検討した報告は少なく、その真偽は未だ結論されるに至っていない。本論文では成長過程にある個体での代用血管として自家動・静脈が適当であると仮定し実験的に検討したものである。実際の臨床の場でも小児に対する血行再建の必要性があり、この成長に関する問題は常に心臓血管外科の現場で苦慮するところであり、その意味で本論文の意図するところは重要なものと言える。

成長に伴う血行再建部位の発育の検討は、実験精度を確保する為、幼若Wister-KYラットの頸動脈の一侧に再建術を行い他側を対照とし、さらに経時的变化の観察のため同条件のラットを次々と作成し観察にあてている。個体の体重・体長との相関をみながらグラフトで起きる現象を各要素に分けて検討し、動脈の周囲の剥離操作の影響・吻合の影響などを個別に分析しながら、動脈の単純な端々吻合部位では外径も成長に伴って大きくなり、遊離自家動脈グラフト長及び外径も同様に成長に応じ増加することを証明している。

動脈端々吻合・自家動脈グラフトでの病理組織学的所見として、吻合部での内膜肥厚、弾性線維の断裂・変性、膠原線維の増加などの点をあげているが、本論文ではこの変化が力学的変化の特徴とどのような相関があるかに着目している。これまで数量化が困難と思われがちだった強度・弾性などの物性を独自の測定装置で測定し、吻合部について力学的には強度は保たれたがコンプライアンスの低下をきたしている点をあげている。同様に自家動脈グラフトでは吻合部近傍で内膜肥厚、外膜の膠原線維の増加を認めるが、全体に内膜、中膜、外膜の3層構造は保たれていたことを、力学的に中央部でのコンプライアンスが宿主動脈と同等であったことと対比し、自家動脈グラフトの適性を述べ、また吻合部での変化である内膜肥厚はコンプライアンスの不適合性によるものでなく、吻合操作が原因であると解析している。自家静脈グラフトについては、移植後早期から病理組織学的及び力学的物性の変化が著しく、動脈血圧の環境に順応出来ずグラフトとして適当でないと結論づけている。

以上のように綿密かつ独特の方法・手段を用いて、各要素の個々を把握しながら結論を導いており、独創性・緻密性ともに優れた論文である。また、日常診療に即しながら未解決の問題を解決することで、臨床医学に対する貢献度は高く、同時に生体工学にも新しい分野を開く端緒となった点で学位論文に相応しいものである。