

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2010

課題番号：19390519

研究課題名 遊離組織移植の生着率向上のための血管吻合手技と管理法の確立

研究課題名 Study of technique of vascular anastomosis and monitoring of blood flow for improving rates of free tissue transplantation

研究代表者

笹栗 正明 (SASAGURI MASAOKI)

九州大学・大学病院・准助教

研究者番号：00225898

研究成果の概要 (和文):

微小血管吻合を用いた遊離組織移植の成功率を上げるための、血管吻合手技と術後管理法を確立することを目的に研究を行った。

- (1) 血管吻合状態の違いによる血流障害の発生：ラットを用いた吻合実験において、thrombogenic anastomosis を行った群では、高率に血行障害を生じた。これに対し、予防的ヘパリン皮下注による抗血栓療法は血栓形成を抑制できなかった。血管柄の屈曲は血流障害発生に影響を与えなかった。
- (2) 皮弁の虚血時間の違いによる血流障害発生とその対策：ラット広背筋皮弁、腹直筋皮弁移植モデルにおいて、虚血時間の延長に伴い、血流障害の発生率は上昇した。血流障害発生の予防対策として、虚血時間の間皮弁をヘパリン処理することで、血流障害の発生は抑制できた。
- (3) 遊離組織移植による口腔再建症例を対象にレーザードプラー血流計(LDF)を用い術後の血行動態を観察した。術後の皮弁血流は漸増して術後3日目ごろには血行は安定した。また、PGE1投与により30-40%の血流増加がみられ、血流増加時間は3-4時間であった。このように術後の皮弁血流は一定のパターンを示すことがわかった。一方、術後に皮弁の血流障害を生じた症例では、LDFによる血流パターンが異なっており、LDFによる注意深い血流監視は肉眼的な皮弁の変化に先だって、血流障害を早期に発見できる可能性がある

研究成果の概要 (英文):

The purpose of this study is to establish vascular anastomosis technique and postoperative management method for improving the success rate of free tissue transplantation with microvascular anastomosis.

(1) Disturbance of blood flow due to differences in condition of vascular anastomosis: Thrombogenic anastomosis led to disturbance of blood flow at a high rate. Anticoagulation therapy with subcutaneous heparin administration could not suppress the thrombus formation in the cases of experimental thrombogenic anastomosis. Flexion of the blood vessel pattern did not affect the blood flow failure.

(2) The blood flow disturbance and the ischemic time of the flap: With the extension of the time of flap ischemia, the incidence of failure of blood flow was increased. The blood flow obstruction was suppressed by heparin treatment to the flap during ischemia of the flap.

(3) Postoperative blood flows of the flaps were observed using a laser Doppler flowmetry (LDF) in the cases of oral cavity reconstruction by free tissue transplantation. The average blood flow rate in the flaps gradually increased after the operation, and then became stable until day 3. In addition, after PGE1 administration, the flap blood flow increased by 30-40% and increase in blood flow was sustained for 3-4 hours. In this way, the changes in blood flow in postoperative flap, it was found to give a uniform pattern. On the other hand, resulted in failure of blood flow in patients after surgery, blood flow patterns were different. Careful monitoring of the flaps by LDF may provide significant information for quickly identifying circulation disturbances in the flaps prior to macroscopic change of the flap

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
総計	6,700,000	2,010,000	8,710,000

研究分野：外科系歯学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：遊離組織移植、微小血管吻合、皮弁血流

1. 研究開始当初の背景

微小血管外科の進歩により、悪性腫瘍切除後の再建では遊離組織複合移植は日常的に行われるようになった。とくに、口腔外科領域悪性腫瘍の手術において遊離複合組織移植による原発巣切除後の口腔再建は今や不可欠であり、原発巣切除に際し再建が困難という理由で切除範囲が縮小されるようなことがなく、治療成績の向上に寄与している。微小血管吻合による遊離組織移植の生着率は向上しているものの、失敗例は存在する。遊離組織移植においては血管吻合部の状態や吻合後の血管柄の処理が血流障害の原因になり、組織生着に影響をおよぼすと言われているがそれらを詳細に検討した報告は少ない。血管吻合に際しては吻合時の血管の処理に神経を費やすが、吻合状態が血栓形成や生着率に与える evidence に基づいた情報を持っていないければ、いたずらに神経を使うのみで無駄な手術時間を費やすことになる。したがって、種々の吻合状態や血管柄処理の状態が血流障害因子となるかを把握しておくことは血管吻合を行う際には極めて重要である。安全に血管吻合術を成功させ、生着率100%を得るためには、まずこれらの因子の影響を除外できる手術時の皮弁や血管の処理方法と血流障害の発生を早期に発見できる吻合後の血流監視方法を確立することが必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ラット移植モデルを用いて血管吻合の状態の違いや皮弁虚血時間の違いによる皮弁血流障害の発生の違いを比較し、血流障害防止のため抗血栓療法の有効性を検討する。また、実際の臨床症例における、血流障害予防のための術後皮弁管理法と血流障害早期発見のための皮弁血流監視法を確立することである。

3. 研究の方法

1) ラット広背筋移植モデルを用い、4種類の血管吻合状態(上流血管壁を下流血管内、下流血管の内膜剥離、下流血管を上流血管内、外膜結合組織を血管内に侵入させる)を作成し、血流障害発生状況を比較し、抗血栓療法による血栓形成抑制効果を検討する。血管柄の処理は血管屈曲の違いによる血流障害の発生を検討する。

血流障害の発生は吻合後3時間の血管処理側より下流の Patency test により判定した。つまり下流側に empty 状態を作り、上流の撮子を解放した後に1秒後に血液の流入がない場合を血流障害と判定した。

2) 皮弁虚血時間(2時間群と4時間群)の違いによる、血流障害発生の違いを比較し、虚血時間における皮弁のヘパリン処理による血流障害発生抑制効果を検討する。

3) 臨床症例において、PGE1 投与による血流変化をLASER ドプラー血流計を用いて観察し、PGE1 の有効性を検討する。

4) 術後皮弁血流をLASER ドプラー血流計を用い、術後血流障害発生群と非発生群の術後皮弁血流パターンを解析し、血流障害早期発見のための皮弁血流監視法を検討する。

4. 研究成果

1) 血管吻合状態と皮弁血流障害発生

ラット広背筋皮弁移植モデルにより、血管吻合部の状態の違い(A~D群)による血流障害発生への影響をみた。

- A群：上流血管壁を下流血管内に入れる
 - B群：上流血管内に下流血管壁を入れる
 - C群：血管吻合部から血管内に外膜組織を入れる
 - D群：下流血管の内膜を剥離する
- 各群動静脈各10血管行った。ただし、静脈においては、血管内膜を剥離する処置はできなかったため、内面を撮子で損傷させて剥離した。

皮弁血流障害発生率

	動脈	静脈
A 群	0/10 (0)	0/10 (0)
B 群	8/10 (80)	7/10 (70)
C 群	7/10 (70)	7/10 (70)
D 群	8/10 (80)	4/10 (40)

いわゆる A,B,C 群のような Thrombogenic anastomosis といわれている状態では高率に血流障害を生じた。

Thrombogenic anastomosis を行った B,C,D 群、吻合 3 日前から 6 時間毎に 400 単位/kg/日のヘパリンを皮下注射し、吻合後は 1 時間毎にヘパリン投与を行ったが、血行障害の発生は抑制できなかった。

血管柄の処理は動静脈とも、各群 10 例ずつ 90°、45°、0° の屈曲状態で血流障害の発生を比較した。

屈曲状態と血流障害発生率

	90°	45°	0°
動脈	0/10	0/10	0/10
静脈	0/10	0/10	1/10

静脈を 0° に屈曲させた場合に 1 例のみ血流障害を生じたが、他は動静脈ともに血管柄の屈曲は血流に影響を与えなかった。0° に屈曲させても、実際にはループを描いて完全な閉塞状態にはならなかった。

2) 皮弁虚血時間と皮弁血障害発生とその例法

ラット広背筋及び鼠径皮弁を用い皮弁切離後の虚血時間が血流障害発生に及ぼす影響と血流障害発生の抑制について検討した。虚血時間 2 時間群と 4 時間群それぞれ 10 皮弁作成した。

血流障害発生率

	2 時間群	4 時間群
広背筋皮弁	0/10 (0)	7/10 (70)
鼠径皮弁	1/10 (10)	8/10 (80)

(%)

両皮弁とも 4 時間群の方が血流障害の発生率が高く、動脈吻合後から血流を認めない症例もあった。皮弁の違いによる血流障害発生率に差はなかった。

4 時間の虚血時間における皮弁のヘパリン処理の有無による血流障害発生率

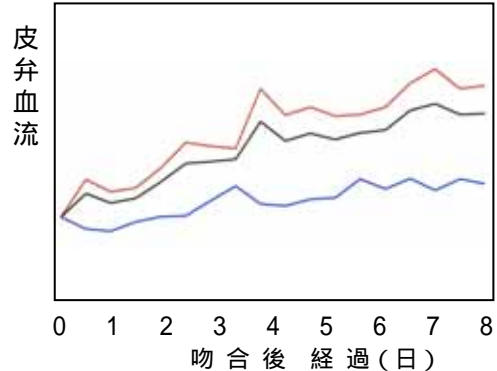
	ヘパリン未処理	ヘパリン処理
広背筋皮弁	6/10 (60)	1/10 (10)
鼠径皮弁	8/10 (80)	1/10 (10)

(%)

虚血時間の間、皮弁内をヘパリンで満たしておくことは、血流障害発生予防に効果的であった。

3) LSER DOPPLER flowmeter (LDF)による術後血流評価の有用性

皮弁の術後血流変化



上段の線：血行障害を認めなかった群

中段の線：全症例平均

下段の線：術後 2 日以内に血行障害を生じた群

術後血流は一定のパターンを示し、術直後から血流は増加し 3-4 日頃から安定してきた。一方、血流障害発生症例では吻合直後に血流は減少しその後血流障害を生じた。血流障害は吻合後 2 日以内に発生したおり、血流の減少は皮弁の肉眼的変化に先だって確認された。血流障害を生じた症例は、早期の salvage operation により救済できた。salvage operation 直後は急激な血流減少はなく、血流は漸増した。

GE1 投与後の皮弁血流は投与後から速やかに増加し、90 分ごろをピークにその後は漸減するが、3-4 時間の血流増加時間があった。血流障害、特に動脈の血流障害を認めた症例では、PGE1 投与後にもかかわらず血流は減少した。

以上より、LDF による術後血流変化のパターンや PGE1 注投与後の血流変化を観察することで、皮弁の肉眼的変化に先立って、皮弁血流障害を判定することが可能と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Eiji Mitate, Masaaki Sasaguri, Kazunari Oobu, Takeshi Mitsuyasu, Akihiko Tanaka, Takahiro Kiyosue, Seiji Nakamura,

Postoperative changes of blood flow in free microvascular flaps transferred for reconstruction of oral cavity: Effects of

intravenous infusion of prostaglandin E1
Asian Journal of Oral and Maxillofacial
Surgery 23 (3):113-116, 2011

〔学会発表〕(計 3件)

1. 笹栗正明、光安岳志、飯田政和、見立英史他5名 顎口腔領域遊離組織移植における血行障害の原因についての検討。第9回日本口腔外科学会総会 札幌 2009.11
 2. 見立英史、笹栗正明、大部一成、光安岳志、清末崇裕、中村誠司。遊離組織移植術後の血流計測について - 血流障害症例についての検討 - .第12回九州地区口腔癌研究会 宮崎市 2008.9.5
- 見立英史、笹栗正明、大部一成、光安岳志、清末崇裕、中村誠司。遊離組織移植術後血流障害症例におけるレーザー血流計測について。第76回日本口腔外科学会九州地方会 宮崎市 2008.9.6

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

笹栗 正明 (SASAGURI MASAOKI)
九州大学・大学病院・准助教
研究者番号：00225898

(2)研究分担者

中村 誠司 (NAKAMURA SEIJI)
九州大学・歯学研究科・教授
研究者番号：60189040

(3)研究分担者

磯貝 典孝 (ISOGAI NORITAKA)
近畿大学・医学研究科・教授
研究者番号：90203067

(4)研究分担者

光安 岳志 (MITSUYASU TAKESHI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：00380519