

令和 4 年 5 月 14 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18920

研究課題名(和文) 腹部を網羅するレシピエント血管の作成と形態学的変化に関する研究

研究課題名(英文) Study on the creation of recipient vessels covering the trunk and morphological changes

研究代表者

桑原 大彰 (KUWAHARA, HIROAKI)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30614820

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 800,000円

研究成果の概要(和文)：適切なレシピエント血管が存在しない場合、静脈グラフトを求めるよりも吻合回数や血管処理の手間が減じられるために、手術時間の短縮が可能で安全性の高さが期待できるレシピエント血管を作成することが可能であった。  
使用したラットの血管が存外細小(皮弁の動静脈の平均はそれぞれ0.50mm、0.48mm、平均鼠径動脈血管径は0.8mm、鼠径静脈径は0.7mm)であったことや抗凝固薬を使用しなかったことが原因と考えられる合併症症例を除けば全例で皮弁は完全生着した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ループ血管の概念は透析患者でのシャント血管として広く知られる形態であり安全性が証明されている方法論である。悪性腫瘍切除や外傷などによって人体に大きな欠損(遊離皮弁が必要)が生じてかつ適切なレシピエント血管が存在しない場合に、静脈移植のほかにループ血管作成という選択肢が増した。血行動態や血管吻合への圧力などに関しては選択肢た血管や吻合レベルでさらに研究解析を行っていく必要があるものの、レシピエント血管不足時に静脈グラフトを求めるよりも術時間の短縮や合併症の低減が期待できる方法であると考えられ臨床応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Since the number of anastomosis and the time of preparation are reduced compared to the venous graft, it was possible to shorten the operation time and create a recipient blood vessel that can be expected to be highly safe.

The blood vessels of the rats used were extra-small (the average of the arteries and veins of the flap was 0.50 mm and 0.48 mm, respectively, the average inguinal artery blood vessel diameter was 0.8 mm, and the inguinal vein diameter was 0.7 mm). The flaps were completely engrafted in all cases, except for complications that were thought to be due to the very fine blood vessels and the absence of anticoagulants.

研究分野：形成外科、マイクロサージャリー

キーワード：再建手術 マイクロサージャリー レシピエント血管 遊離皮弁

### 1) 研究開始当初の背景

腹壁の再建を行う場合、単純に皮膚面を閉鎖することのみではなく腹腔内臓器の保護、支持組織補強や筋力の回復、整容性までもが求められる。小欠損であれば単純閉鎖を、縫縮が困難な場合は局所皮弁、筋皮弁や植皮あるいは人工材料を用いて腹壁や皮膚欠損を閉鎖しようと試みるが、広範な腹壁全層欠損や感染を伴い人工材料を使用することができない場合は遊離皮弁を選択することになる。しかし欠損部の局在や術前放射線照射の有無などによって欠損部周辺に適切なレシピエント血管を選択できない場合がある。その際は遠方から静脈グラフト採取によって栄養血管を求めることになるが、術時間の延長や術野外での血管準備を要するなど患者負担や合併症のリスクが単純に増すことになる。本申請者は胸腹壁の再建については熟知しており、学会発表、論文執筆や海外留学 経験などを重ねてきた。そして胸腹壁や横隔膜の再建方法、さらに人工物による再建の必要基準とその詳細方法についても Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery (Kawahara H, Salo J, Tukiainen E. Diaphragm Reconstruction Combined with Thoraco-Abdominal Wall Reconstruction After Tumor Resection. 2018;52(3):172-177)、Annals of Plastic Surgery (Single-institution, multidisciplinary experience of soft tissue sarcomas in the chest wall. Kuwahara H, Salo J, Nevala R, Tukiainen E. Ann Plast Surg. 2019;83:82-88)など報告した。症例と経験を集積するなか、一定の確率で十分な組織や機能性をもった再建が困難になる腹壁再建が存在することが判る。中には姑息的に周囲組織や人工物で代替せざるを得ない症例もあった。そこで本申請者は、柔軟性があり腹部広範にレシピエント血管を補うことのできる計画を立案した。

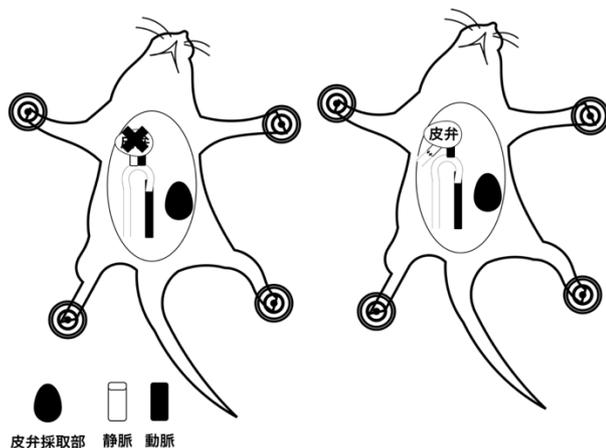
### 2) 研究の目的

本研究は体幹部の皮膚、胸腹壁全層欠損の患者の社会復帰を早め患者 QOL を高めることを目的とした研究である。一般的にこのような患者に対しては、胸・腹膜欠損を筋膜や人工物で補い、横隔膜など3次元的に複雑な構造物に対しては生理的ドーム状形態を作成することに留意し、皮膚・軟部欠損には十分量を充填し被覆する必要がある。これらは血流のある組織で再建することによりヘルニア、奇異呼吸、感染、醜形、疼痛などの予防に寄与するため、遊離皮弁術というマイクロサージャリー技術を要する手術を前提とする。広く周知された外科手技であるが栄養血管の状態によっては計画された手術が行えない場合があり、この際の救済手術の一つとして術時間の短縮、合併症を減じる手技を考案した。本研究は既に理論が完成しているループ血管（透析患者でいうシャント血管）の概念を用いた研究であり、迅速に臨床応用が効くと考えられる。世界でも報告がなく、患者 QOL 向上に寄与するという視点から非常に独創的であり学術的にも高い意味を持つと考えられる。

### 3) 研究の方法

本研究はラットを用いた動物実験であり、腹壁静脈を腹壁動脈に吻合することで動脈血を有するループ状の静脈(シャント血管)を作成し、他方から挙上した遊離皮弁を同シャント血管に吻合し皮弁が生着するか否かを評価する。臨床応用する際には大伏在

静脈を膝部から剥離し中枢側で大腿動脈に吻合することによってできるシャント血管を腹壁再建に用いるレシピエント血管にと考えているが、本研究で用いるラットの伏在静脈はいずれも細小であり血管吻合手技に習熟した本申請者であっても非常に困難であることが予想されたため、最も手技が簡易で研究結果を阻害しないと考えられる腹壁動脈を使用した。また反対側腹部から同名血管束に依存する腹部皮弁を対象の遊離皮弁とすることで時間の短縮にも寄与すると考えられた。皮弁の生着は術後 48 時間に直視的に評価をし、1)全生着、2)部分壊死(その割合)、3)完全壊死の 3 段階で評価する。



本研究は日本医科大学武蔵小杉病院倫理委員会承認を得て行われた(承認番号 474-31-3)。ラットの購入および飼育:動物実験支援業社(三協ラボサービス株式会社, 東京, 日本)からラットを購入した。ラットの管理は武蔵小杉地区動物実験室で行われた。シャント血管および皮弁動静脈はそれぞれ血管機能を保っているか、病理学的に血管形態の変化が観察可能か計画した。

#### 【エンドポイント】

本実験のエンドポイントは遊離皮弁術後 48 時間後の評価を終えた検体が 20 例集積されること。達成目標は完全生着 90%以上とした。臨床応用の際には慎重に適応症例の条件を定め、別途倫理委員会の承認を得る。承認を得たのち同意を得た患者に臨床応用し評価する。

(うまくいかない時の対応) 本研究における‘うまくいかない’とは、皮弁生着が極端に悪いことを意味する。ループ血管(シャント血管)を用いて生着が不良であることから推察されることは皮弁の静脈血が上手く環流せず鬱血を引き起こすことであるためと考えたため、代替となる静脈を周囲組織から同定し端々吻合に切り替えたのち同様の実験、解析を行うものとする。実臨床においては腹部には複数の静脈を同定することが容易であるため、臨床応用の際はこれを阻害する因子ではないと考えられる。

#### 4) 研究成果

使用動物合計：25 匹（うち 4 匹が予備実験に使用）

使用動物：ラット（Wister14 匹と SD11 匹、全て雄）

使用動物週齢：本実験動物 19-41 週、予備実験動物 6-25 週

(予備実験結果)

10 週未満ラットを用いて実験を行なったが細小過ぎて研究の遂行が困難と判断した。その後 20 週齢、25 週齢のラットを用いたところ鼠径動脈茎は 0.8-1.0mm 程度と太さに相違はなく実験も遂行可能と判断された。以上の経緯から都合 4 匹の予備実験を要した。

(本実験)

21 匹の Wister ラットあるいは SD ラットを用いて行なった。平均鼠径動脈血管径は 0.8mm、鼠径静脈径は 0.7mm、皮弁の動静脈はそれぞれ 0.50mm、0.48mm であった。皮弁逢着の 72 時間以降も合併症なく完全生着した症例は 41.1% であった。血管が存外細小であった症例、抗凝固薬を使用しないこと等で実験中から血栓の形成をした個体があるなどテクニカルな問題もあったと考えられる。しかし血管径が細小であることで開通しなかった症例を除けば全例で皮弁生着し良好なエンドポイントを迎えた。

(表)本実験動物の使用血管と径について

| 週数 | 種類     | ループ A | A 径<br>(mm) | ループ V | V 径<br>(mm) | 皮弁 A | A 径<br>(mm) | 皮弁 V | V 径<br>(mm) |
|----|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-------------|------|-------------|
| 26 | wister | 大腿動脈  | 0.8         | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.5         | 腹壁静脈 | 0.5         |
| 19 | wister | 大腿動脈  | 0.8         | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 20 | wister | 大腿動脈  | 0.4         | 大腿静脈  | 0.4         | 腹壁動脈 | 0.5         | 腹壁静脈 | 0.5         |
| 21 | wister | 大腿動脈  | 0.8         | 大腿静脈  | 0.6         | 腹壁動脈 | 0.6         | 腹壁静脈 | 0.6         |
| 21 | wister | 大腿動脈  | 1           | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.5         | 腹壁静脈 | 0.5         |
| 22 | wister | 大腿動脈  | 0.6         | 大腿静脈  | 0.6         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.5         |
| 19 | SD     | 大腿動脈  | 1           | 大腿静脈  | 0.6         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.5         |
| 21 | SD     | 大腿動脈  | 1           | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 22 | SD     | 大腿動脈  | 1           | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.6         | 腹壁静脈 | 0.6         |
| 24 | SD     | 大腿動脈  | 0.6         | 大腿静脈  | 0.6         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 25 | wister | 大腿動脈  | 0.6         | 大腿静脈  | 0.6         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 26 | wister | 大腿動脈  | 0.6         | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 27 | wister | 大腿動脈  | 1           | 大腿静脈  | 1           | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 30 | wister | 大腿動脈  | 0.8         | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.6         | 腹壁静脈 | 0.6         |
| 28 | SD     | 大腿動脈  | 0.8         | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 29 | SD     | 大腿動脈  | 0.6         | 大腿静脈  | 0.6         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 29 | SD     | 大腿動脈  | 0.8         | 大腿静脈  | 0.6         | 腹壁動脈 | 0.4         | 腹壁静脈 | 0.4         |
| 30 | SD     | 大腿動脈  | 0.8         | 大腿静脈  | 0.6         | 腹壁動脈 | 0.6         | 腹壁静脈 | 0.6         |
| 32 | SD     | 大腿動脈  | 0.8         | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.6         | 腹壁静脈 | 0.6         |
| 39 | SD     | 大腿動脈  | 1           | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.5         | 腹壁静脈 | 0.5         |
| 41 | SD     | 大腿動脈  | 1           | 大腿静脈  | 0.8         | 腹壁動脈 | 0.6         | 腹壁静脈 | 0.6         |

(図)

左) ループ血管 (左側) に皮弁 (右側) を吻合した

中) 吻合した皮弁の状態

右) 術後4週間、長期経過観察のため留めた例であり経過は良好



(合併症)

本実験 25 例中 11 例で血流の開通をみなかった(44%)。いずれも吻合中の血栓形成あるいは吻合後に開通を認めなかったものであり、今回ターゲットとした動物と血管径が存外細小であったこと (鼠径動静脈は十分であるが皮弁の栄養血管が細小であった)、ヘパリン含有生理食塩水を術野に噴霧する以外に抗凝固に配慮した作業ができなかったことで、術中の合併症予防が不十分であったことが考えられた。これら症例を除けば、全例で皮弁生着し(66%)良好なエンドポイントを迎えた。

(病理学的血管形態変化を評価)

皮弁生着の判定時期の血管形態学的変化(内膜/中膜/外膜および内皮細胞の状態、弁の性状)の評価を計画したが、開通した皮弁は全て完全生着したこと、エンドポイントが短いこと、血栓形成したものは血管が細小であることを起因とすることや抗凝固薬の使用をしていないために血管吻合時に血流が再開しなかった術当日に限られたものが全てであること、血管茎が細小であることを理由に週齢を大きくするため (血管を太くする目的) 動物実験室での飼育期間が購入から予定より長期になったこと。以上から実験動物を不要に延命させず病理検査は行わなかった。

第 28 回日本形成外科学会基礎学術集会、第 63 回日本形成外科学会総会・学術集会で逐次報告を行なった。対象血管の細さや抗凝固薬の使用方法などテクニカルな問題で合併症が高い確立で発生したが、ループ血管をレシピエント血管として使用する方法論の確立、血流再開後の皮弁生着と安全性が確認された。ループ血管は様々な条件下におけるレシピエント血管不足時に、静脈グラフトを求めるよりも単純計算として術時間の短縮や合併症の低減が期待できる術式と考えられる。今後実臨床応用に繋げていくとともに上記結果学術報告を取りまとめる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>近藤暁、桑原大彰ほか                                       |
| 2. 発表標題<br>新たなレシピエント血管の作成とその研究 ~ Turn Over Vascular Graft ~ |
| 3. 学会等名<br>第63回日本形成外科学会総会・学術集会                              |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>近藤暁、桑原大彰、小川令                        |
| 2. 発表標題<br>腹壁再建におけるループ血管の可能性 ~ Vascular Loop ~ |
| 3. 学会等名<br>第28回日本形成外科学会基礎学術集会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)    | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 近藤 暁<br><br>(Kondo Akatsuki) |                       |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

|         |         |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|