

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月23日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659321

研究課題名（和文） ハイスピード陰圧補助機能付微小血管マイクロ吻合器の開発

研究課題名（英文） Development of high speed vacuum assisted microvascular anastomotic device

研究代表者

牛田 多加志 (USHIDA TAKASHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50323522

研究成果の概要（和文）：本研究では陰圧を発生する新型微小血管吻合器を開発した。デバイスは多数の微小吸引孔を有し、それらは、血管壁の形状に合わせて最適化された配列で並んでいる。血管壁はポンプが作動すると同時にデバイスによって半自動的に吸着固定される。このデバイスをラットの大腿静脈の吻合で使用し、成功した。吻合は、肉眼的な開存の確認の上で、吻合部分の血管を、光学顕微鏡及び走査電子顕微鏡で観察し、形態学的評価を行った。

研究成果の概要（英文）：

This research's goal is to develop a novel device to achieve microvascular anastomosis which usually performed by the hands of well-trained surgeons. The current device available has two flaws that limit its application; First, it uses metallic pins that remain permanently inside the human body; Second, surgeons have to manually stick those metallic pins into the vessel walls. Our new device uses negative pressure as actuator to semi-automatically fix vessels wall to the device as they fit and it eliminates the metallic pins from the structure. The device was tested on rat's femoral vein and the result was successful. The patency was evaluated through the sights of microscope. The anastomosed sites were harvested and morphologically examined by light microscopy and scanning electron microscopy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	0	1,600,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	390,000	3,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：マイクロサージャリー、血管吻合、デバイス、吻合器、器械、機械、陰圧、負圧

1. 研究開始当初の背景

臓器/組織移植の血管吻合に失敗すると、臓器/組織は壊死に陥る。臓器/組織を栄養する血管は細く、大きいもので口径が5mm、小さ

いものでは1mm弱である。対象となる血管が細いにもかかわらず、吻合の可否が手術の明暗を分けるため、失敗が許されない。この厳しい現実のため、術者となる医師は訓練を

受けた一部のものだけが顕微鏡をつかって全精力を投入して行っている。これがマイクロサージャリー（微小手術）における微小血管吻合:Microvascular Anastomosis である。これまで、この手技を自動化もしくは簡略化する器械を作製する試みはあり、1986年にスウェーデンの医師 Leif T. Ostrup が発表した器械 (Annals of Plastic Surgery 1986) が現在商品化されている唯一のものである (図1)。しかし、A 静脈の口径差がない端々吻合にのみ使用できる、B プラスチックと針が体内に永久に留置される、C 肝心の血管を器具に針で刺していく動作は手動で、その手技が比較的難しい、などの理由により適応が限られていることから、汎用されるには至らず、現在ほとんどの医師が針糸を使用して吻合している。これまでに、これらの諸問題を解決する微小血管吻合器は開発されておらず、臓器/組織移植で重要な位置を占める微小血管吻合の手技を自動化し、手技を迅速安全に行うための器械の開発が切望されている。

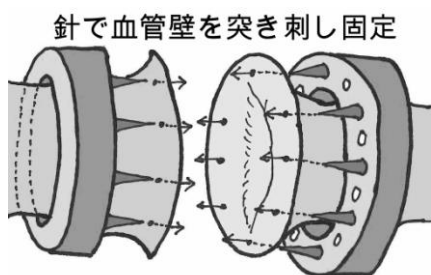


図1

2. 研究の目的

マイクロサージャリー領域における微小血管吻合をハイスピードで確実に行う陰圧型微小血管吻合器 - Vacuum-Assisted Microvascular Anasto-Coupler (以下 VaMAC とする) を開発することを目的とする。全ての臓器移植/組織移植はマイクロサージャリーに依拠している。マイクロサージャリーは極めて難しい手術手技で、一部の訓練を受けた医師が全精魂を投入して行うことで初めて成立する。その手技を器械によって自動化し、一般化することが目的である。将来的にはリンパ管静脈吻合用の自動吻合器に発展させ、究極的には「世界初の血管柄付き再生組織」の血管吻合を目指す。

3. 研究の方法

血管径 1.0mm の静脈を対象とした VaMAC をマイクロ光造形器で作製し、動物実験 (ラット, マウス, ウサギ) で実際に同吻合器を使用し

て、血管吻合の成績と、吻合様式の形態学的評価を行う。

実験は顕微鏡下で、動物の大腿静脈を使用する。同静脈を茎とする皮弁を挙上し、その中枢側で VaMAC を使用して吻合を行う。施術に掛かる時間を計り、従来の吻合器と比較する。皮弁の生着、血栓形成の有無を調べ、血管内腔の状況を電子顕微鏡を用いて評価する。吻合器を含む血管吻合部の凍結切片を作成し、同吻合器が血管に及ぼす病理学的影響を評価する。

最新型の光造形器である多光子光造形器で口径 300 μm の血管を対象とした VaMAC を作成し、同様の動物実験を行い、成績を評価する。

4. 研究成果

H22 年度：端々吻合用 VaMAC プロトタイプを作製した。本プロトタイプのコンセプトは、デバイスはリング状のプラスチックでできた構造の本体を有し、その表面に環状に配列された微小吸引口が配置されている。真空ポンプがデバイスに接続され、最終的にこの微小吸引口に陰圧が伝わる仕組みとなっている。これにより、血管が半自動的に理想の外反形状でデバイス表面に吸着固定され、非吸収性の針をつかうことなく、さらには、手作業を軽減して一連の施術の効率化を図ることができるのではないかと考えた。(図2-1)。

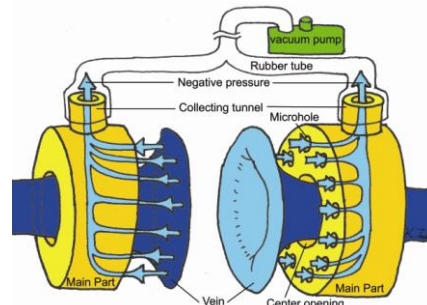


図2-1

当然ながら、デバイスは微小血管 (外径 1 mm 前後) の吻合を視野に入れているため、デバイスは小さい構造となり、さらには、陰圧を表面の微小吸引口に伝えるための通路を内部構造と持つため、形状は複雑になる。そこで、3D-CAD (Three dimensional computer-aided design) でデバイスの設計を行った (図2-2)。

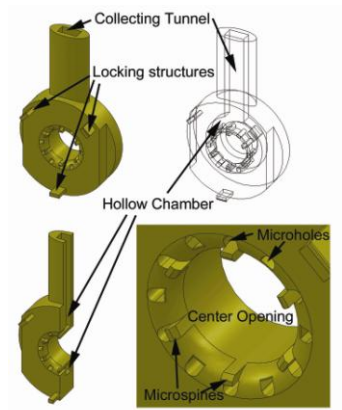


図2-2 3D-CADで設計した、デバイスのプロトタイプ

3Dのデータを元に、光造形法（積層造形法の一つ）で、プラスチックで造形を行い、デバイスを作製した。この方法は3Dデザインを元に、一層ごと樹脂をレーザーで照射して硬化させ、積み重ねることで、全体を作ることが特長であり、非常にきめ細かく、さらには、内部の中空構造作ることも作ることができるため、デバイスの空気の伝導路をつくるのに最適と考え、選択した（図3）。

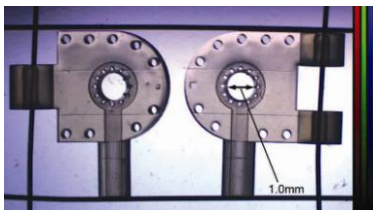


図3 光造形法で作製したデバイス

作製されたデバイスを使った吻合実験は、ラットの大腿静脈で行った（ラットの大腿静脈の口径がおよそ1mm程度）（図4）。

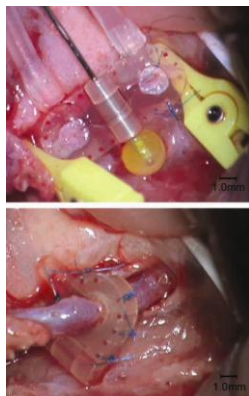


図4

吻合部の評価は肉眼的な観察の他、電子顕微鏡、光学顕微鏡で評価を行った（図5-1, 2）。

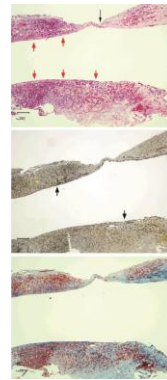


図5-1 光学顕微鏡

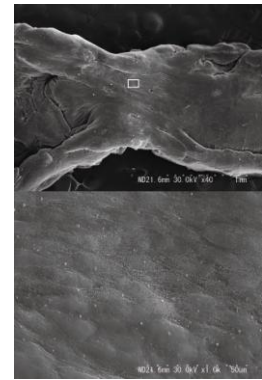


図5-2 (SEM)

吻合は7例中6例成功した。吻合部は多少の狭窄をみとめたものの、血管内皮は同部で再生されているのを確認した。一連の実験により、陰圧を使用した、微小血管吻合の器械の原理的な成功を証明することができた。

H23年度： 微小血管吻合で用いる吻合様式は大きく分けて、血管断端と血管断端同士をつなぐ方法（端々吻合）と、血管断端と血管の側面をつなぐ方法があり、H23年度は、端々と同様に重要な吻合様式である、端側吻合に、陰圧を使ったデバイスを適応しようと試みた。端側吻合は、血管の吻合様式は端々吻合のそれと比較して、非常に複雑である。また、端側吻合は本来、口径差のあわない、大小の血管を吻合するために使用される方法であり、大きな血管は通常、血管の側壁に開窓部をつくり、そこに、小さな血管の断端を吻合する。従って、大きな血管の両端は生体と接続固定されたままであり、可動性は乏しい。また、吻合に理想的な血管の外反形状を維持するためには、血管はかなりの物理的なストレス（折り曲げ、引っ張り等）をうける。この形状をいじめるために、比較的陰圧を効率よく送るためにポンプを制御することが必要であった。そこで、デバイスの周辺機器を作製し、ポンプの電子制御化を行った。これにより、VaMACの陰圧の切り替えを電子制御でき、細やかな陰圧の調整ができるようになった（図6）。



図6 電子基盤を組み込んだポンプシステム

また、周辺機器を作製することで、血管が術中にぶれてしまうことが軽減された。無数のプロトタイプデザインを行い(図7-1, 2)、主に、デバイスの血管接触部の形状を Ex. Vivo もしくはラットで試験を行い(図8)、その評価を行った。

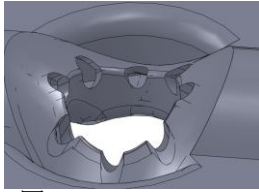


図7-1
デバイスの血管挿入口
の形状の一例



図7-2

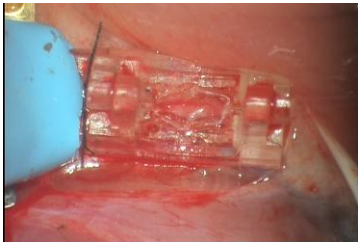


図8 ラットの大腿静脈での端側吻合用
デバイスのプロトタイプを試用

端側吻合の血管の接合様式は、端々吻合のそれと比較して、血管を外反させる形状が複雑であり、端々吻合のときのごとく、ただのループ上のデバイスから発生させる陰圧のみでの保持は難しい。従って、デバイスは陰圧を発生させるのみならず、血管を噛みこむ機構をもち、血液の駆血と、血管壁がデバイスから滑り落ちることを防止するための機構を取り付けることが必要であった。

また、端々吻合とは異なり、開窓部周辺の血管壁の広がり場所によってことなるため、単純な円形とはいかないことがある。今後これを克服する形状を探る必要がある。

陰圧は異物を残さず、どこでも用意に伝達できる、コストがかからない、半自動的にアクチュエータとして作用するなど利点が大いだが、最大の難点は、血管の保持力が金属製の針等と比較して著しく劣ることである。従って、常に、血管壁に無理な力がかからないように留意してデバイスの構造を設計する必要がある。

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)

- ①Kazufumi Tachi, Takashi Ushida, Katsuko S. Furukawa, Isao Koshima,
microvascular anastomotic
ring-coupling device using negative
pressure、
査読有、64巻、2011、pp.1187-1193、
DOI: 10.1016/j.bjps.2011.04.008.

[学会発表] (計5件)

- ①発表者名: 舘 一史
発表標題: 陰圧補助機能付き微小血管吻合器
の開発—端側吻合の検討
学会等名: 第20回日本形成外科基礎学術集
会
発表年月日: 平成23年10月6日
発表場所: ハイアットリージェンシー 東京
(東京都新宿区)

- ②発表者名: 舘 一史
発表標題: 陰圧を利用した微小血管吻合用デ
バイスの開発研究—微小血管吻合分野にお
ける手縫い吻合からの脱却を目指して—
学会等名: 東京大学マイクロ・ナノ多機能デ
バイス研究ネットワーク 第3回シンポジ
ウム
発表年月日: 平成23年7月4日
発表場所: 新川崎Kスクエア(K2)タウンキャン
パス(神奈川県川崎市)

- ③発表者名: 舘 一史 (Kazufumi Tachi)
発表標題: NEW MICROVASCULAR ANASTOMOTIC
RING COUPLING DEVICE USING NEGATIVE
PRESSURE: VACUUM-ASSISTED MICROVASCULAR
ANASTOCOPLER (VAMAC)
学会等名: The 6th Congress of the World
Society for Reconstructive Microsurgery
発表年月日: 30 June, 2011
発表場所: ヘルシンキ(フィンランド)

- ④発表者名: 舘 一史
発表標題: 陰圧を利用した新型微小血管吻合
器の開発
学会等名: 第50回生体医工学会大会
発表年月日: 平成23年4月29日
発表場所: 東京電機大学神田キャンパス(東
京都)

⑤発表者：舘 一史
発表標題：陰圧を利用した新型微小血管吻合器：Vacuum-assisted Microvascular AnastoCoupler の開発
学会等名：第 54 回日本形成外科学会学術集会
発表年月日：平成 23 年 4 月 13 日
発表場所：あわぎんホール（徳島県徳島市）

〔図書〕（計 1 件）

①EXPERIMENTAL MICROSURGERY. A PRACTICAL MANUAL

Editors: Mihai Ionac, William, C. Lineaweaver, Feng Zhang

Chapter title: Alternative techniques for microvascular anastomosis (you are here together with Amado Ruiz Razura which wrote arterial elongation, Christoph Heitmann which wrote magnet-assisted anastomosis, Wolff Kirsch which wrote the Anastoclip VSC anastomosis)

Published by:
ORIZONTURI UNIVERSITARE, 2012
掲載確定（印刷中）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牛田 多加志 (USHIDA TAKASHI)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：5 0 3 2 3 5 2 2

(2) 研究分担者

光嶋 勲 (KOSHIMA ISAO)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：6 0 1 0 1 8 0 4

(3) 連携研究者

古川 克子 (FURUKAWA KATSUKO)
東京大学・大学院工学系研究科・准教授
研究者番号：9 0 3 4 3 1 4 4
(H22 まで研究分担者)