

厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業
総合研究報告書

結紮を必要としない微細縫合系の開発に関する前臨床試験
(H25-医療機器-一般-002)

研究代表者： 小野 稔 東京大学医学部附属病院 心臓外科 教授

冠動脈バイパス手術(CABG)は、虚血性心疾患に対する治療として重要な位置を占めており、本邦では年間約 2 万例行われている。本邦では、胸部正中切開での人工心肺を使用しない心拍動下 CABG が主流であるが、欧米では小切開下手術やロボット手術なども実施されている。しかし冠動脈やグラフト血管は小口径で、血管吻合には高度の技術を要するため、小切開下狭小スペースや内視鏡下で CABG を行うのは困難を極める。低侵襲手術の利点としては、手術侵襲を軽減し日常生活への早期復帰を促進することが挙げられる。しかしながら技術的制約のために CABG では低侵襲手術が定着しにくい。われわれは、狭小スペースや内視鏡下での小口径血管吻合を簡便にする目的で、新しい冠動脈末梢側吻合用デバイスを開発した。

我々が開発したデバイスは、市販のポリプロピレン系の自由端に小さなステンレス製の固定具を圧着した単純な構造をしている。最大の利点は結紮を要さないことであり、連続吻合の後に固定具に設けられた溝に糸を滑り込ませて、持針器で固定具をつまむと溝が圧着されて糸が固定される。結節縫合のみならず、吻合の一部または全周にわたる連続縫合も可能で、結紮が困難な心臓深部における吻合、内視鏡やロボット補助下の吻合も容易にする可能性がある。

本研究では、分担研究として工学系研究科でデバイスの力学的安定性を研究した。前臨床試験として、ブタ冠動脈バイパスモデルによる長期埋め込み実験によって開胸下におけるデバイス有効性と安全性を、またウサギ頸動脈バイパス長期実験によって内視鏡手術下における有効性と安全性を評価した。ブタ冠動脈バイパスモデルでは、全身麻酔下に左右内胸動脈をそれぞれ、左前下行枝および右冠動脈に心拍動下で吻合した。デバイス使用吻合と従来の縫合系吻合における吻合時間およびグラフト血流量を計測し、術直後に血管造影によって吻合部を評価した。ブタ冠動脈バイパス慢性実験では、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月に安楽死させ、吻合部の病理評価を行った。吻合時間、バイパス血液量については両群に有意差を認めなかった。遠隔期開存率は両群とも 100%であり、吻合部狭窄もなかった。病理評価では、デバイス周囲に細胞浸潤、線維増生、内膜肥厚などの炎症が起こるが、3 ヶ月、6 ヶ月の経過で炎症反応は沈静化していた。両群間に炎症の強度の差は見られず、デバイスによる血管損傷などの組織侵襲性も見られなかった。続いて、ウサギ頸静脈による同側頸動脈バイパスを内視鏡トレーニングボックスによる疑似内視鏡環境下でデバイス吻合と通常縫合系吻合を行い、安全性と有効性を比較した。急性期評価で、吻合時間や総手術時間は有意にデバイス群で短縮され、内視鏡環境下における優位性が示された。

A. 研究目的

冠動脈バイパス手術（CABG）は狭心症や心筋梗塞、虚血性心筋症などの虚血性心疾患に対する積極的血管再建療法として、経皮的冠動脈形成術（PCI）と並んで重要な位置を占めており、本邦では年間 15,521 件の手術（2010 年、Isolated CABG のみ）が行われている。CABG の歴史は浅く、1960 年代に Dr. Favaloro らによって Cleveland Clinic で行われたのが最初である。当時は人工心肺を使用して心停止下に冠動脈吻合が行われていたが、この時代から小口径血管を縫合糸によって連続縫合し糸を結紮するという手技の基本部分は現代でも変わっていない。その後、人工心肺による脳血管障害や腎機能障害、出血などの合併症発生を背景に、1990 年代より人工心肺を用いない off-pump CABG が報告され始め^[3]、心臓の拍動による動きを制御するスタビライザーや、吻合時に無血野を確保する CO₂ ブLOWER、吻合中に冠動脈血流を維持するコロナリーシャントチューブなどの技術が開発され、より定着した術式となってきた。現在本邦において約 60% の CABG が off-pump で行われている。

一方他の外科領域と同様、心臓外科においても 1990 年代中頃から低侵襲手術の概念が導入され、胸骨正中切開を行わない MIDCAB（Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass：左前側胸部の小切開のみで冠動脈バイパス手術を行う）が開発され、ICU 滞在期間や入院期間の短縮の効果が謳われるようになった^[4]。図、に MIDCAB での開胸創を示す。

図 MIDCAB での開胸創と吻合準備の様子

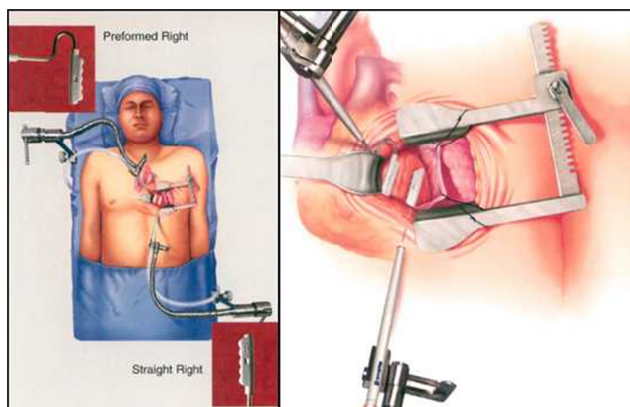
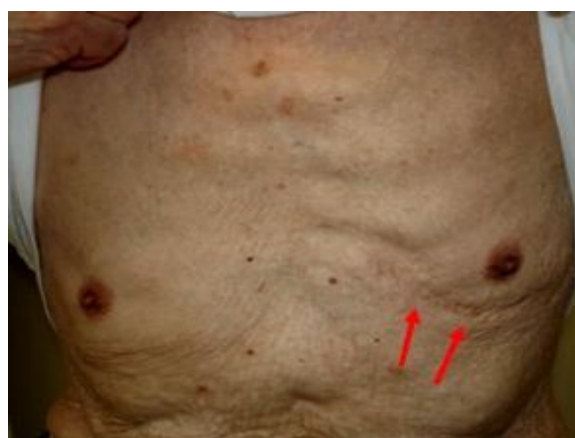


図 MICAB での術後創部



しかし MIDCAB は術野の制限から吻合可能所が限定される欠点があり、現在では非常に限られた症例に行われるに過ぎない。

低侵襲手術の概念をさらに追及して生まれてきたものが、いわゆるロボット手術である。現在、消化器外科や泌尿器科、婦人科では da Vinci®（Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA）システムが広く世界で使用されている。da Vinci®システムは当初心臓手術の低侵襲化を目指して開発が進められたものであるが、冠動脈手術におい

てロボット手術を応用するための障壁はいくつか指摘されている。その最も大きな理由として挙げられているのは前述の連続吻合とそれに続く結紮が非常に難しいということである。世界的にみても本邦においても da Vinci®システムを冠動脈バイパス術に研究目的で使用した例はみられるがごく一部であり、汎用されているとは言い難い。da Vinci®システムを図 1 に示す。

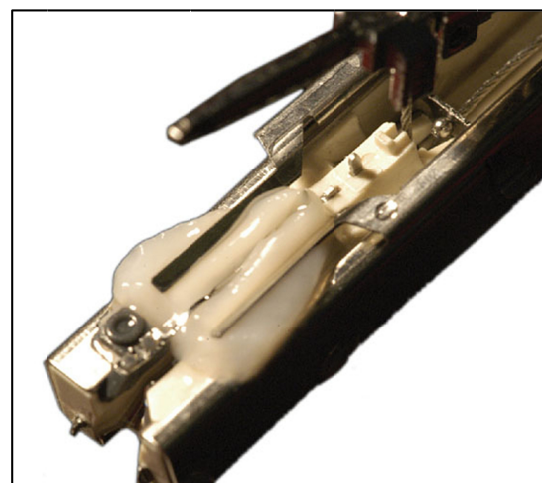
図 1 da Vinci®システム



これまで冠動脈吻合をより簡便にする目的で、縫合糸を用いない種々の吻合用デバイスが開発されてきた。末梢側吻合用に種々の生体糊や生体接着剤が開発されたが、完全な止血が困難である点や組織に過度の癒着を起こす可能性が示唆され実用化には至らなかった。ロボット手術における血管吻合を容易にする目的で、2002年小野らは U Clip® (Medtronic, Inc. Minneapolis, MN, USA) を使用した CABG の安全性と有用性についての臨床試験の成績を報告した。U Clip®はその後ロボット補助下の心臓手術 (CABG や僧帽弁手術) に応用されたが価格が高く、一般の開胸下の CABG で

は連続縫合と比較した優位性がなく、内視鏡下小切開下手術やロボット手術という限られた術式でしか有効性が発揮できないという短所を有しており 2010 年には市場撤退を余儀なくされている。現在使用できるシステムは C-Port® (Cardica, Inc., Redwood City, CA, USA) のみである。図 2 にその構造を示す。C-Port®は内蔵されたカッターとステンレス製 staple で冠動脈切開と結節吻合をワンアクションでほぼ同時に完遂することができ、オフポンプ CABG にも使用可能なシステムである^[10-13]。しかし価格が高価であることから使用している施設は世界的にもごく少数である。

図 2 C-Port



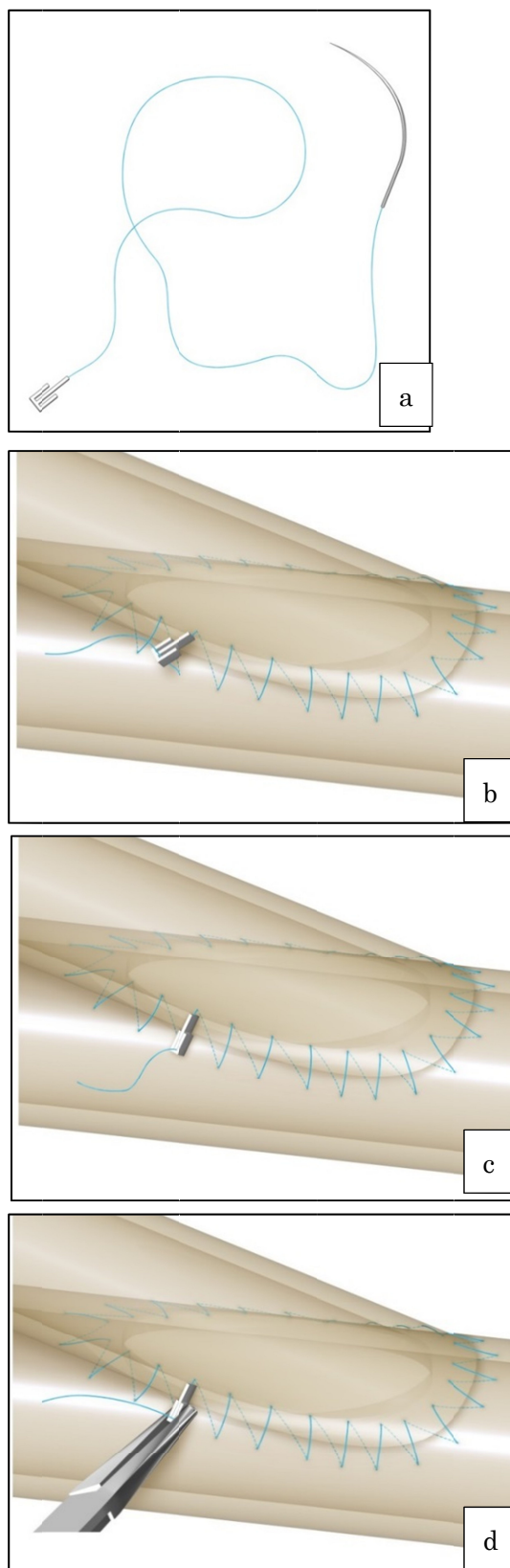
このような背景を踏まえ、我々は冠動脈末梢側吻合用の半自動吻合デバイスを開発した。この研究では動物への長期埋め込み実験を行い、デバイスの有効性、安全性を評価することが目的である。

B. 研究方法 1

1. デバイスデザイン

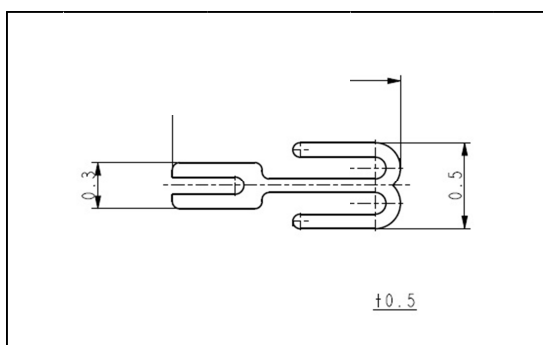
私は当大学工学部及びオリンパス株式会社 (Tokyo, Japan) と共同で冠動脈末梢側用の半自動吻合デバイスを開発した。図 a に示すように、市販されている 7-0 または 8-0 polypropylene 系の自由端にステンレス製の錨型の固定器具を圧着した単純な構造である。固定器具部分は生体適合性に優れた SUS316L ステンレスを使用しており、YAG レーザー加工により製作されている。高さ 0.9mm、横幅 0.5mm、奥行 0.5mm の錨型の形状をしており、通常の連続吻合の後に、縫合糸固定器具に掘られた溝に通した状態で溝を持針器でつまんでつまむことにより溝がつぶされ、糸と器具が固定されるという原理である。図 b-d に示すように従来の連続吻合の後、前述の方法で糸と器具を固定し余分な糸を切ることで吻合が完了する。例えば 7-0 の糸であれば通常 7 回から 8 回結紮する手技がこの単純な操作により省略される。深部術野の場合、手が入り辛い場合 7-8 回もの結紮操作は困難であるし、内視鏡術野であればノットプッシャーなどを使用して、毎回結紮のために縫合糸を術野スペースから出す必要があるため、結紮が省略できることは吻合操作全体にとって大きなメリットであると考えられる。

図 開発した吻合デバイスの構造と使用方法



デバイスを構成する各部について説明を加える。ステンレス部分は SUS316L という医療用ステンレスを原材料にしており、CAD (computer aided design) により設計し YAG レーザーで切り出したものである。設計の詳細を図 に示す。

図 ステンレス部分の設計図



SUS316L はすでにボディピアスや整形外科用ネジ、冠動脈ステントなどに使用されており生体に対する安全性が実証されている。開発した企業内で施行した生体反応実験 (図) でも、いずれも優れた生体適合性を示した。

図 日本食品分析センターで行われた SUS316L の生体反応実験

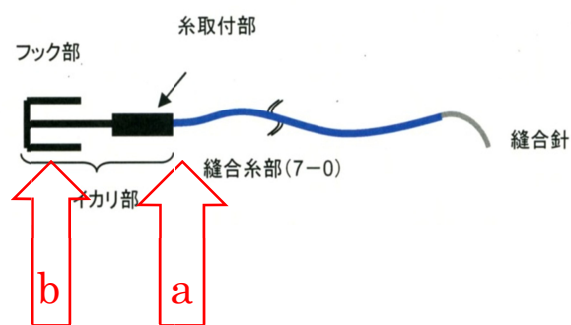
試験材料：生体適合性ステンレス (SUS316L)

1. コロニー形成阻害試験：
 - 細胞毒性なし
2. 感作性試験 (モルモット)：
 - 皮膚反応なし
3. 皮内反応試験 (ウサギ)：
 - 紅斑・浮腫・出血・壊死なし

また、ステンレス部分と糸との接合部の

強度試験についても企業内で行われた (図)。糸とステンレス部分の接続部は 2 ヶ所 (図 a と b) あり、それぞれについて引っ張り実験を行い、reference となる 7-0 polypropylene1 糸と同程度の強度があることが示された。

図 オリンパス株式会社で行われたデバイスの強度実験



試験材料：縫合デバイス本体引っ張り試験

a. デバイスと 7-0 縫合糸接続部 (n = 10)

強度 1.008 N

b. 縫合糸カシメ部 (n = 10)

強度 1.531 N

(Reference: 7-0 縫合糸破断強度規格 : 1.08 N)

デバイスの用いられる糸は通常の冠動脈吻合に使用される 7-0 または 8-0 polypropylene 糸である。これは 1.5-2.0mm 程度の (冠動脈のような) 小口径血管を吻合するのに適した太さである。長さは 20cm としており、通常の糸 (45~60cm) と比べかなり短い。これは、徒手的な結紮を要さないこと、狭小スペースでの糸の取り回しがしやすいこと、内視鏡カメラで全長が観察できることを考慮してこの長さとした。

2. カシメ部分の形状変化に伴うかしめ力・抗張力の研究

設計のコンセプト

錨型かしめデバイス製作治具を用いて、サイズ 4-0 のポリリン糸とヘガール持針器に対応したイカリ型かしめデバイスの開発を目指し、試作機の作成を行った。作成したデバイスを医師に緩衝材を組織に見立て、模擬的に使用してもらうことで操作性を調査し、形状やその機能の変更を行っていった。最後にこれまで作成したデバイスを動物実験において使用し、医学的な有用性の評価を行った。

糸が固定される原理として、錨をかしめると塑性変形するので、除荷した後も残留ひずみにより糸を圧迫し続ける。組織や血管が伸縮して糸が引っ張られてもこの圧迫により、糸の張力に抗う力が働き（ここでは抗張力と呼ぶ）、抜けなくなると考えられる。設計する条件として糸のサイズと持針器(特にかしめ力)が術式により指定される。従って用いる持針器と糸に対して、きちんとかしめ切れて且つ保持力の高い錨型金属が設計できることが求められている。よって、錨のサイズを変化させたときに(1)指定された持針器(かしめ力)に対してきちんと糸を挟むまで変形可能か否か、(2)かしめ力除荷後に引っ張るときどの様に糸を保持し、抗張力にどう影響するのかの2点について解析を行うことが有用である。(1)に関しては FEM (Finite Element Method)解析を用いてもとめる。錨のサイズを変更しながら、かしめた力に対する弾塑性変形の様子や糸に生じる歪みを解析する。また、この解析の妥当性を実験値により確認する。(2)に関しては実験において調査する。寸法の違う

いくつかの錨を用いてかしめ力と除荷後の抗張力の関係を調べる。また、今回サイズ 4-0 (直径 0.15~0.2mm) のポリプロピレン糸を挟むことを想定し、FEM・実験を行った。

FEM 解析による変形とかしめ力の評価
FEM 解析ソフトウェアにより直径 0.175mm の糸を挟んだ錨(SUS316L)が剛体に潰され、弾塑性変形する挙動をシミュレーションした。

錨が弾塑性体として定義するために、SUS の材料定数を設定。糸は完全弾性体として設定した。また、実際の挙動と合わせるように、錨が滑らないよう接触面に摩擦を設定し、大きく変形する曲線部分のメッシュを細かくした。最後に剛体が強制変位するよう設定し、各変位に応じて発生した各応力、歪み、そして剛体にかかる反力を出力した。錨の寸法は厚み 0.5 mm、長さ 1.68 mm、内半径 0.24 mm、幅 0.16 mm のものを使用した。

解析で用いた糸と錨型金属を使い、錨を加締める治具にシミュレーションと同様の強制変位を与えた。その際のかしめ力を口

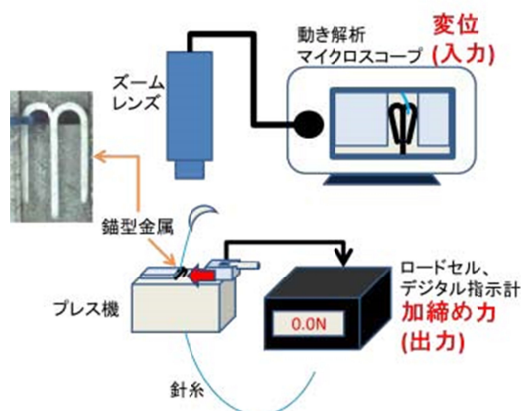


図 実験装置概要

ードセルにて測定。また、錨が変形する様子をマイクロSCOPEで観測した(図)。そして、変位とそれに対応する加締め力の値をプロットし、シミュレーションと比較した。実験装置を用いて計測した変位とかしめ力の関係を、FEM 解析により求めたものとグラフにおいて比較したところ、FEM と実験値はグラフにおいて良く一致しており(図)、同じ様な変形の様子を示した。従って、FEM によりある力でかしめたときに起きる錨の変形が推測可能であることが分かった。以上のことから、FEM 解析を用いて、持針器でかしめ切れる様々な寸法の錨を設計することが可能になったといえる。

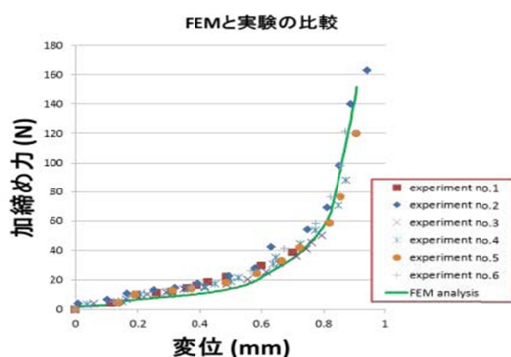


図 変位と加締め力の関係

錨の金属幅と厚みを変えた 4 種類の錨型金属とサイズ 4-0 の糸を用いて、それぞれのかしめ力と抗張力の関係を調べる。かしめた後の錨をスリットの入った固定された金属板に通し、糸を括り付けたフォースゲージを引っ張ることで抗張力を測定する。錨から糸が滑るもしくは破断する時にテンションが最大になり、そのときにフォースゲージにより得られた値を最大抗張力として記録する。

図 のグラフに金属幅が 0.08、0.16、0.32 mmのときの加締め力と除荷後の最大抗張力の関係を示す。金属幅が小さいと加締め力に関係なく十分な抗張力が得られない。一方で、錨の幅が太くなる、または厚くなれば大きな抗張力が得られた。しかし錨を厚く太くしすぎると糸に圧力を掛けるのにより大きな加締め力が必要であり、持針器のかしめ力では大きな抗張力は得られなかった。高い抗張力が得られた理由としてはそれぞれ、錨が太くなると剛性が強くなり、除荷後も糸に押し返されずに糸をホールドし続けること。錨が厚くなると糸

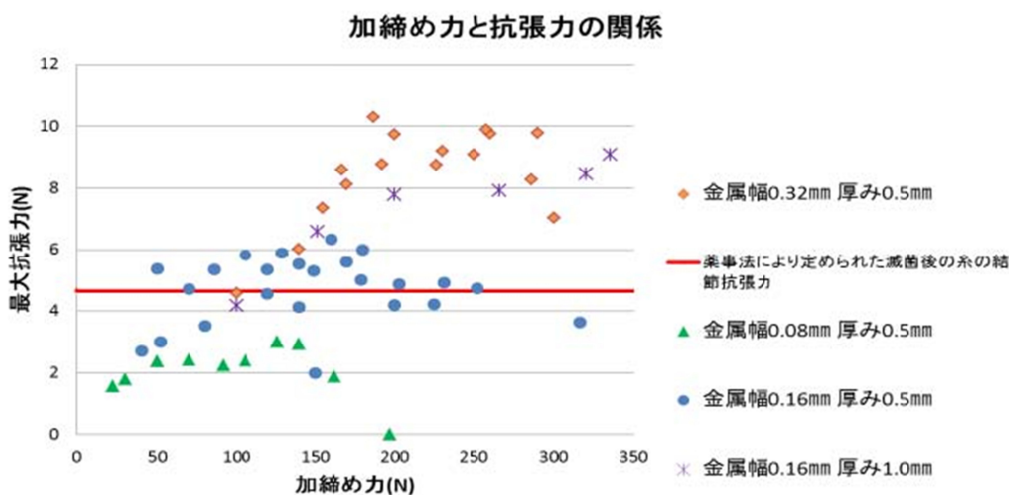


図 かしめ力と抗張力の関係

かしめ力と抗張力の検証実験

を圧迫する面積が増えることがあげられる。

試作機の作成

上記に示した設計手法を基に、4-0の縫合糸用のデバイス（デバイス1）を作成した。緩衝材に対して縫合した模擬実験では、デバイスの下部分が大きくなったことで、糸を掛けるイカリの位置が高くなってしまい、糸をイカリ部に挿入することが困難になってしまった。また、イカリ部が大きくなったことにより、かしめる際に、持針器でかしめるべき箇所を一度でピンポイントに把持できていないケースが見られた。

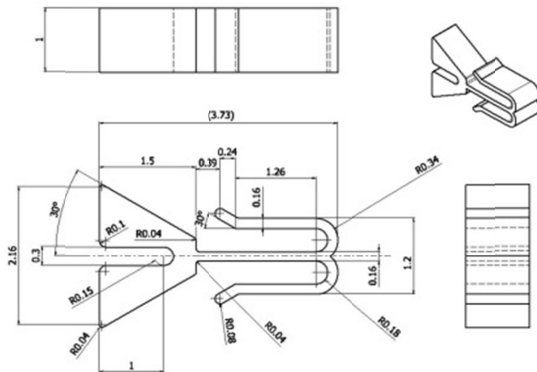


図 デバイス1の寸法

デバイス1の評価を踏まえ、デバイス下部の高さを半分(0.75mm)にし、一回のかしめで糸をきちんと固定できるようにイカリの寸法を小さくした(図)。またデバイスの下部分が短くなったことで、デバイス製作時に従来のように糸をイカリに水平に取り付けると糸の一点に荷重が集中しすぐに切れてしまうため、糸をイカリに垂直に取り付けることにした。

デバイス1,デバイス2共に固定した糸の引っ張り強度が、サイズ4-0滅菌済みプラスチック製縫合糸の結節抗張力の最小許容値を超えており、十分な強度が得られていることを確認した。

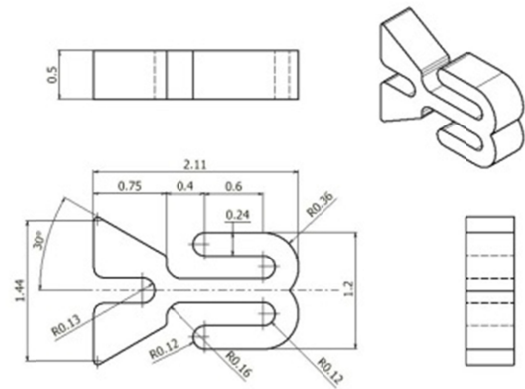


図 デバイス2の寸法

In vivo実験における医学的評価

ブタによる *in vivo* 実験において、サイズの違いに注目し、2つのデバイスを使い分けた。分厚い組織を寄せる場合にはイカリが組織に埋もれないようサイズの大きいデバイス1を、血管吻合など細かく縫う場面では縫い目に十分なテンションを掛けるためにサイズの小さいデバイス2を用いることとした。

デバイス2においては、ブタの総腸骨動脈を吻合した。半周切開した動脈を吻合したところ、出血を認めず、動脈圧に耐えることを確認した。さらに、超音波装置によって吻合部内腔の開存と血流を確認することができた。また、デバイス1を用いて右心耳の閉鎖を行ったところ、出血等の問題なく閉鎖可能であった。最後にデバイス2を用いて肺動脈主幹部の吻合を行ったところ、かしめの際に糸が切断してしまった。そこで、追加縫合を行い、遮断解除したところほとんど出血を認めず、肺動脈を閉鎖することが可能であった。

C. 研究方法2（ブタ冠動脈バイパス）

1. 方法

ブタをキシラジン 80mg、ミダゾラム

15mg (アステラス製薬株式会社、Tokyo, Japan)・アトロピン 0.5mg (テルモ株式会社、Tokyo, Japan) の筋注により麻酔導入し、気管内挿管下にイソフルラン 0.5% ~ 1.0% (アツヴィ合同会社、Tokyo, Japan) の吸入を行い、麻酔を維持した。胸骨正中切開による開胸後、両側の内胸動脈を約 15cm 程度剥離し有茎動脈 graft とした。ヘパリン 10000 単位を耳介に確保した静脈ルートより静注し吻合に備えた。心拍動下に左内胸動脈を左冠動脈前下行枝に (LITA-LAD)、右内胸動脈を右冠動脈に (RITA-RCA) に吻合した。(図)

吻合手技

吻合に際して、目的の血管を検索後、オクトパススタビライザー® (日本メドトロニック株式会社、Tokyo, Japan) を心表面に吸着させ拍動を制御した。まず 15 番メスを用いて心外膜を剥離し、冠動脈表面を露出。吻合部の中枢側に retract O tape をかけそれを snare することで冠動脈血流をコントロールした。冠動脈を切開し内腔に冠動脈径に合わせ 1.75mm から 2.25mm のコロナリーシャント (日本メドトロニック株式会社、Tokyo, Japan) を挿入した。吻合は、最初にグラフト側外内、冠動脈側内外の運針でヒール側 3 針のパラシュート吻合を行い、その後は術者の反対側から時計回りに連続吻合を行い最後に術者側のヒール側で糸を固定 (C 群では結紮) して吻合手技を終了した。吻合終了後、冠動脈は吻合部の中枢側で結紮した。

実験は急性期実験と慢性期実験に分けて行った。急性期実験では 8 頭の三元豚 (埼玉実験動物株式会社、Saitama, Japan, 25kg ~ 30kg、オス) を用いて行い、8 頭中

6 頭は開発したデバイスを用いて吻合を行い (AD 群)、残りの 2 頭については従来の吻合系 (7-0 Prolene® ETHICON, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan) を用いた (AC 群)。下記の項目について評価を行った。

吻合時間

吻合開始から止血の得られるまでの時間と定義し各吻合で測定した。

血液流量

吻合終了直後に VeriQ (日本ビー・エックス・アイ、Tokyo, Japan) を用いて graft 血流を測定した。

血管造影検査

右大腿動脈よりシースを留置し選択的に左右頸動脈にカテーテルを挿入して C-arm X ray system を用いて吻合部を水平方向から観察した。血管造影剤として Iomeprol (Iomeron®, Eisai, Tokyo, Japan) を注入して吻合部狭窄の有無を FitzGibbon Criteria^[13] により評価した。FitzGibbon Criteria を下表に示す。

FitzGibbon Criteria

- A: stenosis under 50%
- B: stenosis upper 50%
- C: occlusion

慢性期実験ではブタの成長を加味し 14 頭のクラウンミニブタ (ジャパンファーム、Kagoshima, Japan, 25-30kg、オス) を用いて同様のバイパス手術を行った。14 頭のうち 11 頭はデバイスを用いて吻合を行い (CD 群)、残りの 3 頭については従来の吻

合系（7-0Prolene®）を用いた（CC 群）。また CD 群のうち 5 頭および CC 群のうち 1 頭は手術後 1 ヶ月で再度全身麻酔を導入し吻合部を切除して下記の評価を行った。同様に CD 群のうち 4 頭と CC 群のうち 1 頭は 3 か月後に、CD 群のうち 2 頭と CC 群のうち 1 頭は 6 か月後の各期間で同様の評価を行った。

血管造影検査

急性期実験と同様の方法で各観察期間において血管造影検査を行った。

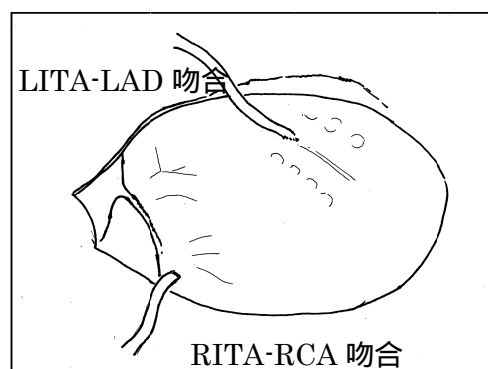
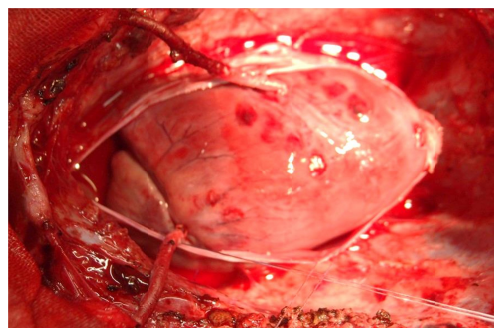
病理学的検査

- ✓ 各観察期間において、ブタを安楽死後、吻合部を切り出し 10%ホルマリンで固定した。5 μm の切片を作製し Hematoxylin-eosin（HE）染色および Elastica-van-Gieson（EVG）染色を行い次のような項目を評価した。
内膜肥厚：吻合部の内膜肥厚の最も厚い場所で厚さを測定。切片の切断角度によって厚みが一定しないため、測定後内胸動脈の厚みとの比を算出した。
- ✓ 線維増生：デバイス（CC 群では吻合系）周囲の線維増生の有無を観察しもっとも厚い場所で厚さを測定した。
- ✓ 細胞浸潤：高倍率視野（×40）において、デバイスの周囲で最も炎症細胞浸潤の多い 2 か所を選び、リンパ球、顆粒球、マクロファージの数を数え上げ 2 か所の平均値を算出し評価した。

各観察期間の間、通常の餌とともにブタに 100mg/day のアスピリンを経口摂取で与えた。

図 に示すように左内胸動脈 左前下行枝バイパス（LITA-LAD）および右内胸動脈

右冠動脈バイパス（RITA-RCA）を行
図 ブタ冠動脈バイパスモデルの写真とシェーマ



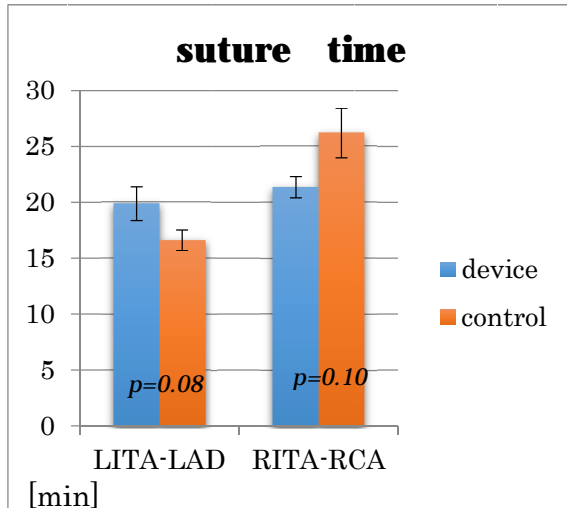
また、統計学的処理については、吻合時間、血液流量、吻合部の内膜増生、線維増生、炎症細胞数を Microsoft Excel に入力し各サンプルから平均値 ± 標準誤差（SE）の値を出力した。平均値の差の検定には Student の t 検定を SPSS により行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

2. 実験結果

2 - 1. 吻合時間

図 にすべての吻合の平均吻合時間を device 使用群（AD 群、CD 群）、control 群（AC 群、CC 群）ごとにまとめた。LITA-LAD 吻合（ $p=0.08$ ）、RITA-RCA（ $p=0.10$ ）吻合とも両群に有意差を認めなかった。

図 吻合時間

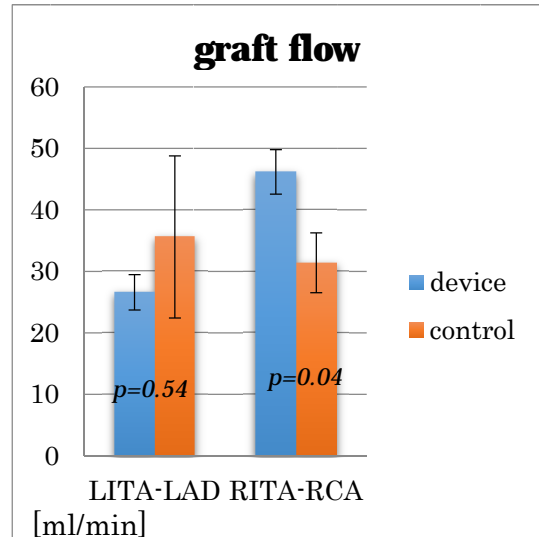


デバイス群の LITA-LAD 吻合: 19.9 ± 1.5 分、コントロール群の LITA-LAD 吻合: 16.6 ± 0.9 分、デバイス群の RITA-RCA 吻合: 21.3 ± 0.9 分、コントロール群の RITA-RCA 吻合: 26.2 ± 2.2 分であった。各吻合で両群間に有意差を認めなかった。

2 - 2. Graft 血流

図 に吻合直後の graft 血流を示す。すべての吻合で拡張期灌流パターンが得られ冠動脈吻合として十分な血流量が確認された。また、LITA-LAD 吻合にデバイスを使用した群 (AD 群 + CD 群) と従来の吻合法を使用した群 (AC 群 + CC 群) の間で graft 血流に有意差は認められなかった。RITA-RCA バイパスではデバイス群の方が血流量は有意に多かった。

図 グラフト血流

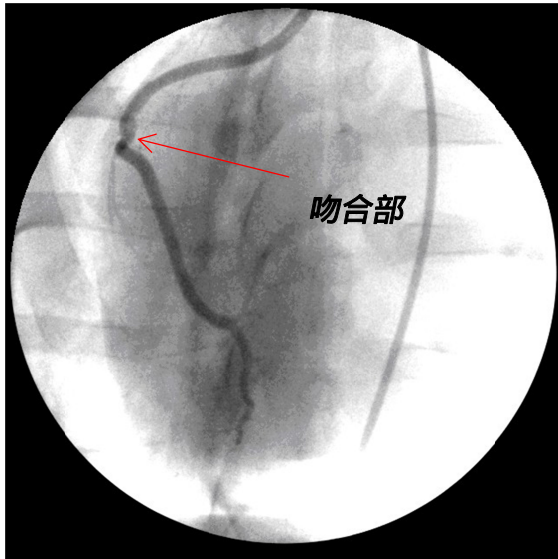


デバイス群の LITA-LAD 吻合: 26.6 ± 2.9ml/min、コントロール群の LITA-LAD 吻合: 35.6 ± 13.2ml/min、デバイス群の RITA-RCA 吻合: 46.2 ± 3.6ml/min、コントロール群の RITA-RCA 吻合: 31.4 ± 4.9ml/min であった。

2 - 3. 血管造影

図 に術後 1 ヶ月での血管造影を示す。ステンレス製のデバイスが吻合部付近に写っており (矢印) 吻合部近位の冠動脈は結紮されている。図 に各吻合部 FitzGibbon 分類によって判定した結果を示している。急性期モデルの RITA-RCA 吻合が AD 群及び AC 群で 1 例ずつ FitzGibbon B が見られたがその他の吻合はすべて FitzGibbon A であった。デバイス群、コントロール群 FitzGibbon A の割合はそれぞれ 97.1%、90% で両群とも良好な開存率を示した。

図 術後 1 ヶ月の RITA-RCA 吻合部



められた。代表的な所見を図 に示す。吻合系の周囲には赤色の線維増生が見られており異物に対する炎症反応を反映している。Hematoxylin-eosin 染色標本(図)では device 周囲にはリンパ球、顆粒球、マクロファージに代表される炎症細胞の浸潤が見られている。図②a~eにCD群およびCC群の各観察期間における、a) 内膜肥厚、b) 線維増生、c)リンパ球数、d) 顆粒球数、e) マクロファージ数、を比較した。CC群の吻合部は sample 数が少ないため統計学的有意差は示せないが、両群とも時間経過とともに炎症反応が沈静していつている。

また、金属部分の血管内への露出の所見はなく、市販縫合糸への錨型かしめデバイスの付加による血管侵襲はないと考えられた。

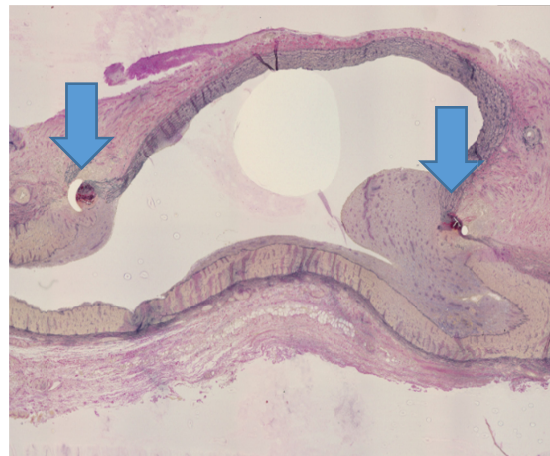
図 各吻合部の FitzGibbon 分類

	Acute		1mo		
	LITA-LAD	RITA-RCA	LITA-LAD	RITA-RCA	
Device	6/6	5/6	5/5	5/5	
Control	2/2	1/2	1/1	1/1	
Total	8/8	8/6	6/6	6/6	
	3mo		6mo		
	LITA-LAD	RITA-RCA	LITA-LAD	RITA-RCA	
	4/4	4/4	2/2	2/2	33/34 97.1%
	1/1	1/1	1/1	1/1	9/10 90.0%
	5/5	5/5	3/3	3/3	42/44 95.5%

2 4. 病理所見

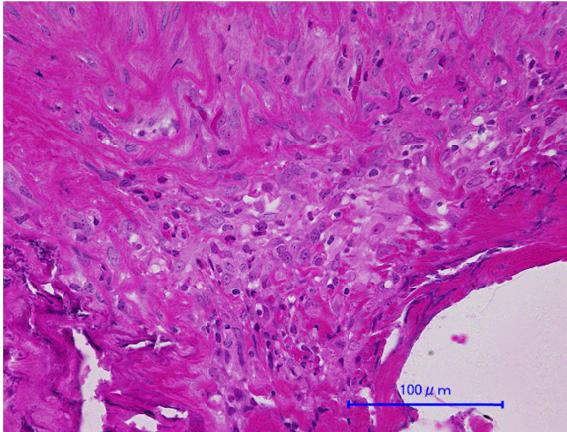
吻合部周囲には数種の炎症細胞浸潤が認

図 術後1ヵ月のLITA-LAD吻合(EVG染色 ×2)



弾性線維の濃い内胸動脈と、弾性線維の薄い冠動脈の境界に糸(矢印)が見られており吻合線であることが分かる、吻合部付近の血管内膜はヒール側を優位に内膜増生が見られている。吻合系の周囲には赤色の線維増生が見られている。

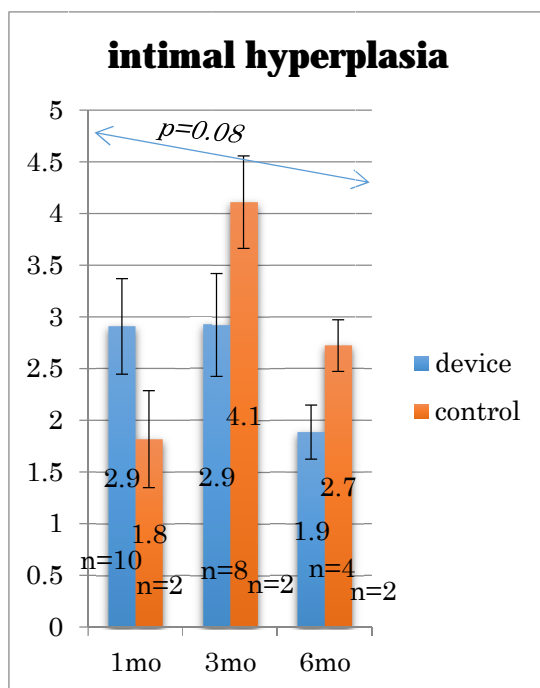
図 デバイスを用いた術後 1 ヶ月の吻合部 (HE ×40)



デバイスの周囲には線維増生や細胞浸潤が認められる。炎症細胞はリンパ球、マクロファージ、顆粒球が目立つ。

図②①-a 内膜増生の推移

CD 群および CC 群の内膜増生の推移。吻合部の数はそれぞれ n= で記載。内胸動脈の

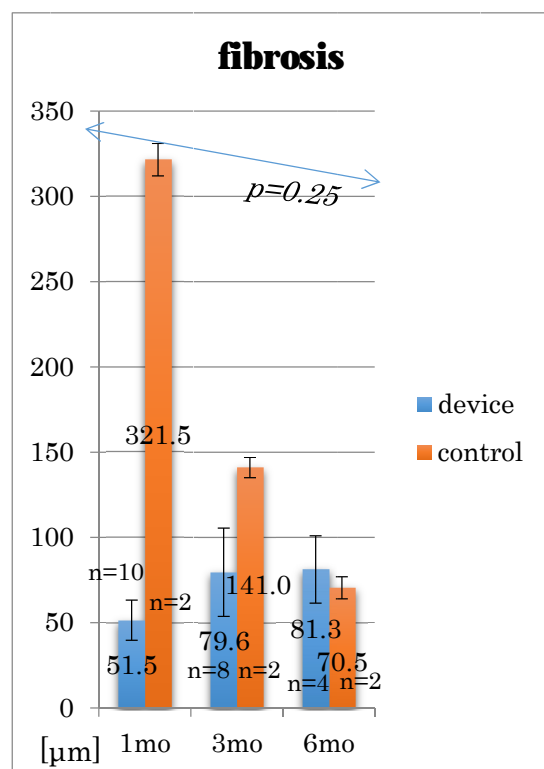


弾性板の厚みに対する内膜増生の厚みを比率で表示。CD 群での時間経過では 6 か月

後は 1 ヶ月後に比べ有意な減少とはならなかった。

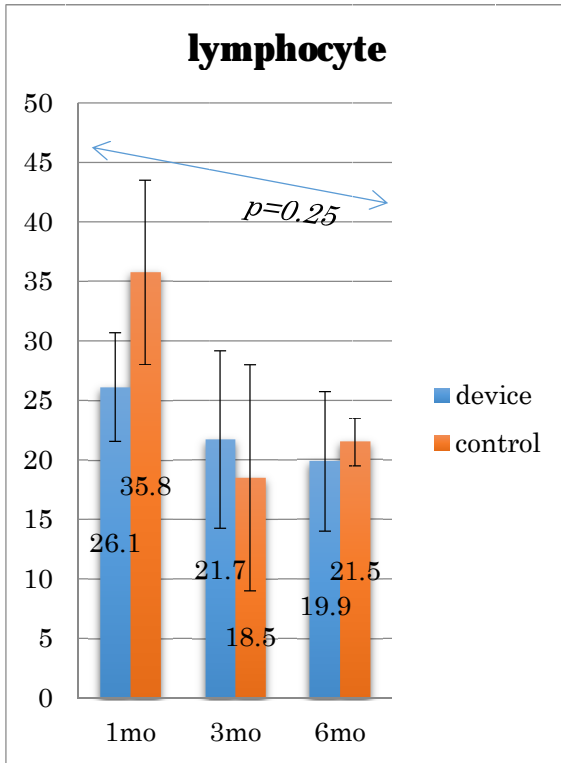
図②①-b 線維増生の推移

デバイスまたは吻合部周囲の最大の線維増生の厚みを計測。術後 1 ヶ月後の CC 群の線維増生が著明で CD 群より多い傾向があるが、サンプル数が少ないため統計的有意差は検定できない。



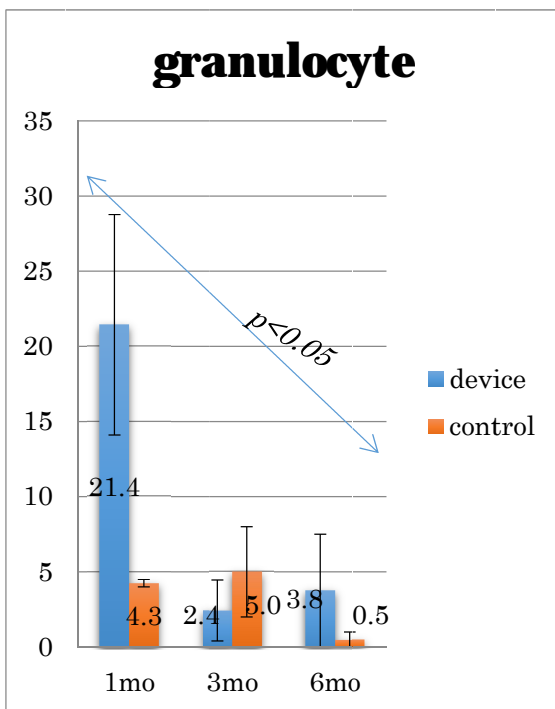
図②①-c リンパ球数の推移

CD 群では 6 ヶ月後は 1 ヶ月後に比べ減少する傾向がみられたがリンパ球数の変化に有意差はみられなかった。



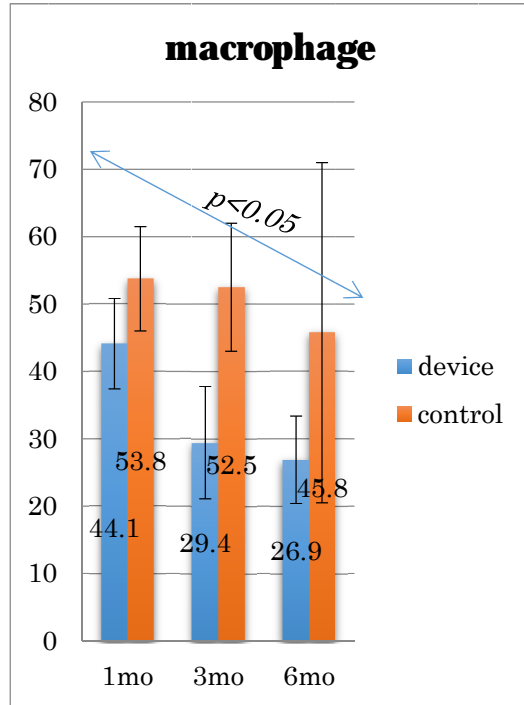
図⑳-d 顆粒球数の推移

CD 群では 6 カ月後は 1 ヶ月後に比べ有意に顆粒球数が減少していた。



図㉑-e マクロファージ数の推移

マクロファージ数も CD 群で 6 カ月後は 1 カ月後に比べ有意に減少していた。



D. 研究方法 3 (ウザギ頸動脈バイパス)

1. 方法

ニュージーランドホワイトラビット (NZW: New Zealand white rabbit, 東京実験動物株式会社, Tokyo, Japan) をケタラール 100mg、キシラジン 40mg の筋注により麻酔導入し、以後 45 分おきにケタラール 50mg、キシラジン 20mg の追加投与を行い麻酔を維持した (ケタラールの追加は 1 回のみとした)。呼吸は自発呼吸を維持し、マスクにて 3~6 L/分の酸素を吸入させた。頸部正中に 1%キシロカイン(アストラゼネカ株式会社, Tokyo, Japan) 2.5ml を用いて局所麻酔を行った後、正中を切開し、右側頸動脈を露出した。次に、同側の頸静脈を剥

離し、ヘパリン 1000 単位を耳介に確保した静脈ルートから静注した。1.5~2.0cm 程度の間隔をおいて結紮し、その間を切断して遊離グラフトとした。

2. 吻合手技

7羽はデバイスを用い(D群)、コントロールとして残りの9羽には従来の縫合糸(8-0 Prolene® ETHICON, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan)を用い(C群)吻合を行った。

頸動脈の中枢側と末梢側をブルドック鉗子でクランプし、15番メスを用いてまずは中枢側を切開し、1.25mmのコロナリーシヤント(日本メドトロニック株式会社、Tokyo, Japan)を挿入した。中枢側と末梢側に2点支持の糸をかけた(D群では、中枢側と末梢側に頸動脈外内、グラフト内外にかけ、C群では、同様に糸かけを行った後、3回結紮を行った)。2点支持までは直視下に行い、連続吻合直前に内視鏡外科手術用トレーニングボックス(エンドワークプロ®、株式会社京都科学、Kyoto, Japan)の上半分のポート部分を術野に被せ、そのポートからフレキシブル硬性鏡(VISERA ELITE®, オリンパス株式会社、

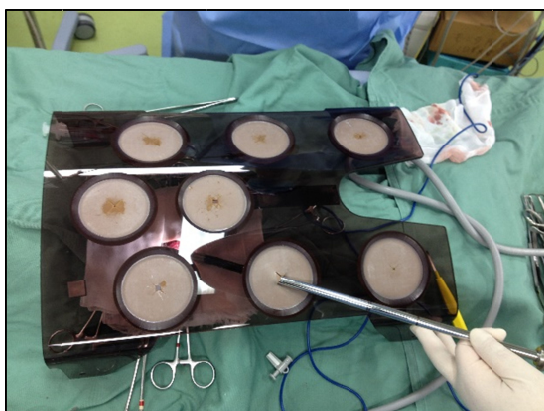


図22 術野にエンドワークプロ®を被せ、

VISERA ELITE®を挿入した写真(Tokyo, Japan)を挿入し、鏡視下手術を再現した(図23)。また、鏡視下吻合には、バルブゲート持針器®、バルブゲート鑷子®(株式会社ユニメディック、Osaka, Japan)を用いて行った。

鏡視下手術に移り、まずはNZWの左側を中枢側から末梢側へ、頸動脈外内、グラフト内外の運針で連続縫合を行い対側の糸と固定した(図23-a)。次にもう一方の糸で、NZWの右側を末梢側から中枢側へ、グラフト外内、頸動脈内外の運針で連続縫合を行い、対側の糸と固定し(図23-b)、端側吻合を行った。

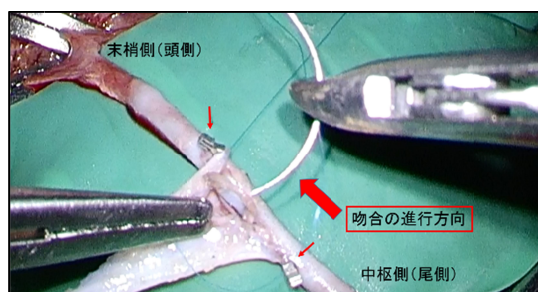


図23-a 右側吻合時の写真

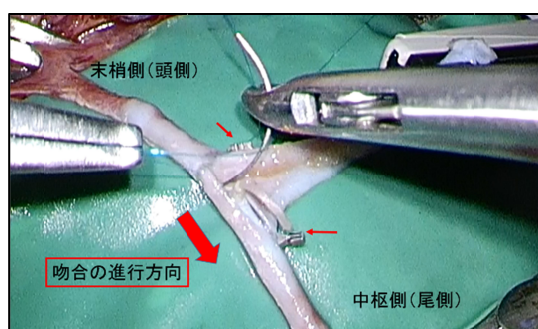


図23-b 左側吻合時の写真
(小さい矢印はデバイスを示している)

中枢側吻合終了後、頸動脈のクランプを解除し、止血を確認した後、再度クランプを行った。次に末梢側も同様に吻合を行っ

た両側の吻合が終了した後、吻合間の頸動脈を結紮切離した（図24）。

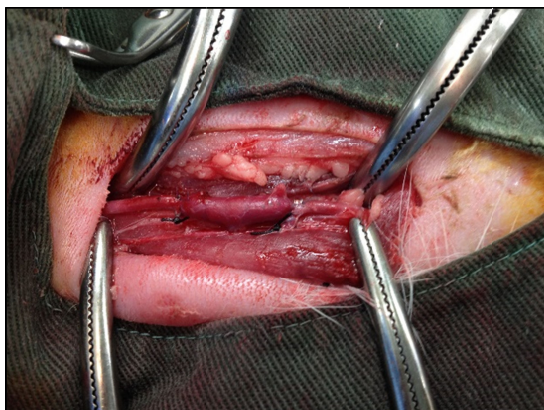


図24 吻合間の頸動脈の結紮切離後

急性期実験では D 群 7 羽、C 群 9 羽の全 16 羽において、下記の項目について評価を行った。

吻合時間

鏡視下での左側の吻合開始から右側の吻合終了までの時間と定義し、中枢側と末梢側で測定した。

手術時間

頸部正中の皮膚切開開始から、縫合閉鎖終了までの時間と定義し、測定した。

血液流量

吻合終了直後に VeriQ（日本ビー・エックス・アイ、Tokyo, Japan）を用いてグラフト血流を測定した。

慢性実験では 2 例追加された計 18 羽を D 群 4 羽と C 群 4 羽は 1 か月後に、D 群 3 羽と C 群 3 羽は 3 か月後に、D 群 2 羽と C 群 2 羽は 6 か月後に再度全身麻酔を導入し、吻合部を露出、切除して下記の評価を行う。

血管造影検査

右大腿動脈より 5Fr シースを留置し選択的に左右頸動脈にカテーテルを挿入して C-arm X ray system を用いて吻合部を観察する。血管造影剤として Iomeprol (Iomeron®, Eisai, Tokyo, Japan) を注入して吻合部狭窄の有無を FitzGibbon Criteria^[13] により評価する。FitzGibbon Criteria を下表に示す。

FitzGibbon Criteria

- A: stenosis under 50%
- B: stenosis upper 50%
- C: occlusion

病理学的検査

- ✓ 各観察期間において、NZW を犠牲死後、吻合部を切り出し 10%ホルマリンで固定する。5 μ m の切片を作製し Hematoxylin-eosin（HE）染色および Elastica-van-Gieson（EVG）染色を行い次のような項目を評価する。
内膜肥厚：吻合部の内膜肥厚の最も厚い場所で厚さを測定し、グラフト壁との厚みとの比を算出する。
- ✓ 線維増生：デバイス（C 群では縫合糸）周囲の線維増生の有無を観察しもっとも厚い場所で厚さを測定する。
- ✓ 細胞浸潤：高倍率視野（×40）において、デバイスの周囲で最も炎症細胞浸潤の多い 2 か所を選び、リンパ球、顆粒球、マクロファージの数を数え上げ 2 か所の平均値を算出し評価する。

各観察期間の間、通常の餌とともに NZW に 10mg/day のアスピリンを経口摂取で与

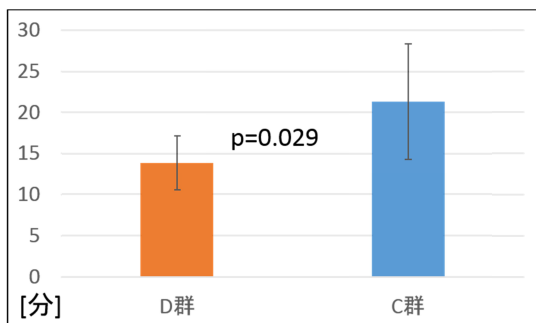
えた。

また、統計学的処理については、吻合時間、手術時間、血液流量を Microsoft Excel に入力し各サンプルから平均値 ± 標準誤差 (SE) の値を出力した。平均値の差の検定には Student の t 検定を SPSS で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

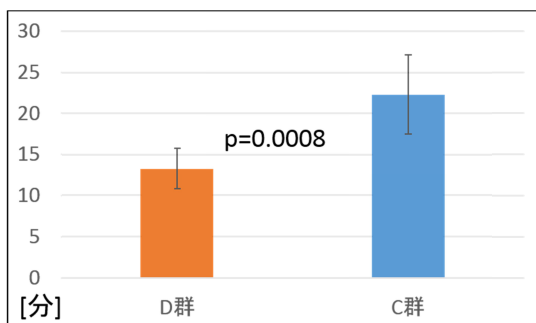
2. 実験結果

2 - 1. 吻合時間

図②⑤-a に中枢側の、図②⑤-b に末梢側の吻合の平均吻合時間を示す。中枢側吻合では、D 群 : 18.9 ± 3.3 分、C 群 : 21.3 ± 7.0 分であり、有意に D 群が短時間であった ($p = 0.029$)。末梢側吻合では、D 群 : 13.3 ± 2.5 分、C 群 : 22.3 ± 4.8 分であり、こちらも有意に D 群が短時間であった ($p = 0.0008$)。



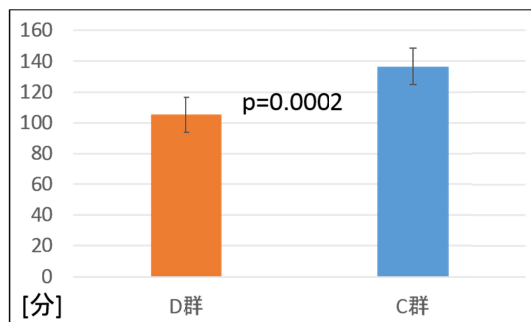
図②⑤-a 中枢側吻合時間



図②⑤-b 末梢側吻合時間

2 - 2. 手術時間

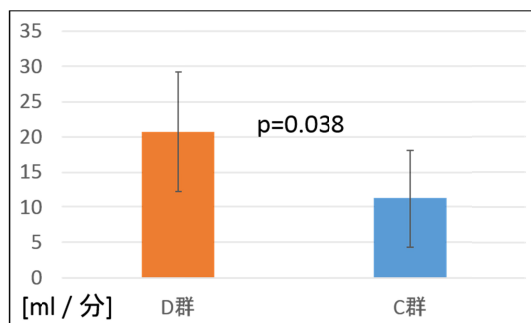
図②⑥に平均手術時間を示す。D 群 105.3 ± 11.5 分、C 群 136.6 ± 11.8 分であり、有意に D 群が短時間であった ($p = 0.0002$)。



図②⑥ 手術時間

2 - 3. 血液流量

図②⑦に平均グラフト血液流量を示す。D 群 20.7 ± 8.5 ml/min、C 群 11.2 ± 6.9 ml/min であり、有意に D 群が高流量であった ($p = 0.038$)。



図②⑦ グラフト血液流量

E. 考察

本研究では、錨型かしま縫合デバイスの有効性と安全性を前臨床試験として、開胸下におけるブタ off-pump CABG モデルと内視鏡環境下におけるウサギ頸動脈バイパスモデルを作成した。

ブタ off-pump CABG モデルでは、術後 6 ヶ月までの慢性期モデルを作成して長期安

全性に重点をおいて研究を進めた。まず、デバイス使用群およびコントロール群のいずれにおいても遠隔期死亡がなく、錨型かしめ縫合デバイスの安全性が示唆された。RITA-RCA 吻合は LITA-LAD 吻合に比べて、その解剖学的特徴から難易度が高く、吻合時間において、RITA-RCA 吻合は LITA-LAD 吻合に比べて両群ともに長い時間を要した。また RITA-RCA 吻合はコントロール群がデバイス群よりも長時間を要する傾向があった（統計学的有意差はなし）。この結果は深部術野などの吻合の難易度の高い箇所ではデバイスが有効である可能性が示唆された。

吻合後の Graft 血流は、RITA-LAD 吻合において、Device を使用した群の方が Control 群よりも血流量が多い結果となった。これは吻合部の狭窄具合が血流量に影響しているものでなく、ブタの冠動脈の変化に富んだ分枝構造が大きく影響していると考えられる。造影検査による遠隔期の開存率では両群ともすべての吻合で狭窄を認めず良好な開存率が得られた。

病理評価においては、デバイス群では顆粒球数とマクロファージ数において、6ヶ月後は1ヵ月後に比べ細胞数が減少していくことが示された。線維増生では、コントロールの個体数が少なかったため統計学的有意差は示せなかったが、デバイス群に比べコントロール群でより増生する傾向が見られた。これは、吻合系の結紮部分に対して異物反応として有意に炎症性の線維増生が起こりやすいことを反映しているものと考えられた。対してデバイスをを用いた切片ではこの反応は比較的抑えられていた。

また、金属部分の血管内への露出の所見

はなく、市販縫合系への錨型かしめデバイスの付加による血管侵襲はないと考えられた。

実験1では、開胸下における手技であるために、錨型かしめデバイスの通常の市販縫合系と比較した手技上の優位性を示すことができなかった。実験2において、疑似内視鏡環境下において、錨型かしめデバイスの手技上の優位性があるかどうかについて検証した。仮説の通り、吻合時間（末梢および中枢）と総手術時間が、デバイス使用群で有意に短時間であった。

F. 結論

今回我々は、内視鏡手術野や小切開手術での深部術野で有効な冠動脈末梢梢合デバイスを開発し、その安全性、有効性を動物実験によって評価した。解放術野での実験ではあったが、デバイスは従来の吻合系を使用した吻合方法と同様に優れた開存性を示した。また、デバイスに使用したステンレス素材の優れた生体適合性を反映して、デバイス周囲の炎症反応は従来の吻合系に比べて少なかった。さらに内視鏡環境下においては通常市販縫合系よりも、手技を簡便することによって手術時間の短縮を可能とした。

これらの結果から、私の開発した冠動脈末梢側吻合用デバイスは十分に臨床応用できるものと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I, Ono M: Use of a new device for distal coronary anastomosis – pig model -.

IEEE-EMB 2013: 3166

2. 井戸田佳史、Nirmal Panthee、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：新しい冠動脈吻合用デバイスの研究～ブタ冠動脈バイパス手術での前臨床試験 .日本コンピュータ外科学会雑誌 2013: 15(2); 160-161
 3. Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I, Ono M: Development of a suturing device for anastomosis for small caliber arteries. J Artif Organs 2014: 17(1); 88-94
 4. 小野 稔、小林英津子、安藤岳洋、許 俊鋭、佐久間一郎：インテリジェント手術支援ロボット - その要素技術と周辺機器の開発 - . 医工学治療 2014: 26(1); 40-46
- 2 . 学会発表
1. Ono M, Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I: A new suture device for distal coronary artery bypass surgery. 2013 Annual Meeting of International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery. June 12-15, 2013, Prague, Czech Republic
 2. Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I, Ono M: Use of a new device for distal coronary anastomosis –pig model–. 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. July 3-7, Osaka, Japan
 3. 井戸田佳史、Panthee Nirmal、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：新しい冠動脈吻合用デバイスの研究 - ブタ冠動脈バイパス手術での前臨床試験 - . 第 22 回日本コンピュータ外科学会大会 . 2013 年 9 月 14 ~ 16 日 東京
 4. Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I, Ono M: Use of A New Suture Device For Distal Coronary Anastomosis -Swine Coronary Artery Bypass Model. Joint International Congress of 51st Annual Meeting of Japanese Society of Artificial Organs and 5th Congress of International Federation for Artificial Organs. Sept 27-29, 2013, Yokohama, Japan
 5. 井戸田佳史、Nirmal Panthee、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：新しい冠動脈末梢側吻合デバイスの研究 - ブタ冠動脈を用いた実験モデルでの報告 . 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会 . 2013 年 10 月 16 ~ 19 日 仙台
 6. 井戸田佳史、Panthee Nirmal、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：内視鏡手術で利用可能な新しい冠動脈末梢吻合用デバイスの研究 . 第 26 回日本内視鏡外科学会総会パネルディスカッション . 2013 年 11 月 28 ~ 30 日 福岡
 7. 井戸田佳史、Panthee Nirmal、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：新しい冠動脈末梢側吻合デバイスの研究 - 慢性期動物モデルでの報告 - . 第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会 . 2014 年 2 月 19 ~ 21 日 熊本
 8. Ono M, Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I: A new suture for distal coronary artery anastomosis which eliminates knot-tying. 2014 Annual Scientific Meeting of International

Society for Minimally Invasive
Cardiothoracic Surgery. May 28-31
2014, Boston, USA

9. Itoda Y, Panthee N, Tanaka T, Ando T, Sakuma I, Ono M: Novel suturing device for distal coronary artery anastomosis: A preclinical results from swine off-pump coronary bypass model. 28th European Association for CardioThoracic Surgery. Oct 11-15 2014, Milan, Italy
10. 近藤良一、井戸田佳史、ニルマル・パン
ティー、乾 明敏、尾崎晋一、木下 修、
益澤明広、月原弘之、高岡哲弘、木村光
利、山内治雄、縄田 寛、平田康隆、小
野 稔、佐久間一郎: 新しい冠動脈半自
動吻合デバイスの研究 - 内視鏡下ウサ
ギ頸動脈モデルにおける中間報告 . 第
45 回日本心臓血管外科学会学術総会 .
2015 年 2 月 15 ~ 18 日 京都
11. 芦葉 裕, 安藤岳洋, 小林英津子, 近藤
良一, 月原弘之, 小野 稔、佐久間一
郎: かしめ縫合デバイスの設計指針の検
討 . 2015 年度精密工学会春季大会 .
2015 年 3 月 17 ~ 19 日 東京
12. 小野 稔: 本邦心臓血管外科の現状と近
未来 . 第 31 回日本医工学治療学会学術
大会 . 2015 年 3 月 27 ~ 29 日 広島

H. 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許所得

「組織結紮デバイス」

特許出願番号 : 2014-109480

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし