

論 文 要 旨

Effects of ultrasonic skeletonization on internal thoracic and gastroepiploic arteries for coronary artery bypass grafting

(ultrasonic skeletonization が冠動脈バイパスにおける内胸動脈・胃大網動脈グラフトに及ぼす影響についての検討)

松 本 和 久

緒言：冠動脈バイパスにおける内胸動脈 (ITA)・胃大網動脈 (GEA) グラフトの skeletonization 法としてハーモニックスカルペルによる ultrasonic skeletonization 法が登場し、より短時間で安全に採取可能になったと言われている。しかしハーモニックスカルペルは8秒で80℃まで温度上昇し、いわゆる quick touch method で頻繁にグラフトとデバイスが接触する。今回我々は ultrasonic skeletonization が動脈グラフトの内皮機能、平滑筋機能に及ぼす影響について、arterial ring study により従来の pedicled graft と比較検討した。

対象と方法：グラフト末梢の廃棄部分；skeletonized ITA (n = 50)、pedicled ITA (n = 30)、skeletonized GEA (n = 50)、pedicled GEA (n = 30)から幅2mmの動脈リングを作成した。酸素を溶解した37℃の Krebs 液を灌流した organ bath 内に設置した、2本のワイヤーフックにリングを掛け、リングのテンションを測定した。20mN(2g)のテンションで120分安定させた後、30分ごとに KCL (100mmol/L) を加えた Krebs 液で7分灌流した。KCL によるリング収縮 (最大収縮) が安定した後、 10^{-6} mol/L norepinephrine で灌流し前収縮をさせた状態で、 10^{-5} ~ 10^{-10} mol/L achetylcholine、 10^{-5} ~ 10^{-10} mol/L isosorbide dinitrate、 10^{-5} ~ 10^{-10} mol/L diltiazem を灌流し、norepinephrine の前収縮に対する弛緩の割合を測定した。

結果：KCL による最大収縮力は skeletonized ITA、pedicled ITA 間、skeletonized GEA、pedicled GEA 間で差はなかった。同様に、 10^{-6} mol/L norepinephrine でも skeletonized-pedicled 間に差はなかった。内皮非依存性の弛緩：isosorbide dinitrate、diltiazem は濃度依存的に弛緩させたが、すべての濃度で skeletonized-pedicled 間に差はなかった。内皮依存性の弛緩：achetylcholine では ITA で 10^{-5} ~ 10^{-7} の濃度で、GEA で 10^{-5} ~ 10^{-6} の濃度で有意差を認めた。また、achetylcholine に全く無反応であったものは skeletonized ITA で 20.9%、pedicled ITA で 3.4%、skeletonized

GEA で 10%、pedicled GEA で 0%に認めた。

考察：achetylcholine のみで有意差を認め、pedicled graft が skeletonized graft よりも弛緩した。ultrasonic skeletonization による内皮機能障害の可能性が示唆された。scissor and clips による gentle skeletonization は内皮機能障害はないという報告があり、ultrasonic skeletonization による採取時にも細心の注意を要する。Nitrate や diltiazem の術後投与は graft hypoperfusion のリスクを軽減させると思われる。

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2006;30:592-596

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1441 号	氏名	松本和久
審査委員	主査	鄭忠和	
	副査	山田勝士	川平和美

Effects of ultrasonic skeletonization on internal thoracic and gastroepiploic arteries for coronary artery bypass grafting

(Ultrasonic skeletonization 法が冠動脈バイパス手術における内胸動脈・胃大網動脈グラフトに及ぼす影響についての検討)

冠動脈バイパス手術におけるグラフトの採取法として周囲組織を温存する pedicle harvesting 法と周囲組織を可能な限り切除する skeletonization 法がある。近年、ハーモニックスカルペルを用いた ultrasonic skeletonization 法が登場し、より短時間で安全にグラフト採取が可能になった。しかし、ハーモニックスカルペルは高速振動により短時間で高温に達するため（8秒で80℃まで上昇）、デバイスがグラフトに接触することで血管機能に障害を与える可能性があると考えられる。しかし、この点に関して検討した報告は無い。今回、ultrasonic skeletonization 法と pedicle harvesting 法で採取された内胸動脈 (ITA) および胃大網動脈 (GEA) において、血管内皮機能、平滑筋機能を、等尺性張力測定実験を用いて比較検討した。

冠動脈バイパス手術時に採取された skeletonized ITA (n = 50)、pedicled ITA (n = 30)、skeletonized GEA (n = 50)、pedicled GEA (n = 30) の余剰部分から 2mm 幅の血管リング標本を作成し、organ bath 内で等尺性張力を測定した。実際には、KCL (100mmol/L) を加えた Krebs 液で 30 分ごとに 7 分間灌流し KCL 収縮を得、その最大収縮力を測定した。その後、同様の方法でノルエピネフリン (NE) を灌流し NE 収縮の dose response curve (10^{-9} ~ 10^{-4} mol/L) を得た。弛緩反応の実験は、 10^{-6} mol/L の NE で前収縮させた血管に 10^{-10} ~ 10^{-5} mol/L 濃度のアセチルコリンを投与することで内皮依存性弛緩反応を確認し、また硝酸イソソルビド、ジルチアゼムを投与することで平滑筋依存性弛緩反応を検討した。

本研究で得られた知見は以下の通りである。

- 1) KCL, NE による血管収縮反応およびジルチアゼム、硝酸イソソルビドによる平滑筋弛緩反応は skeletonization 法と pedicle harvesting 法で採取されたグラフト間で有意差は無かった。
- 2) アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応は、pedicle harvesting 法で採取されたグラフトと比較し skeletonization 法で採取されたグラフトでは有意に低下していた。
- 3) 以上より、pedicle harvesting 法に比較し ultrasonic skeletonization 法を用いて採取されたグラフトでは、平滑筋機能が保たれるのに対し、内皮反応が低下することから、skeletonization 法は内皮を傷害する可能性が示唆された。従って、ultrasonic skeletonization 法を用いたグラフト採取時には、内皮の障害を軽減するためデバイスの血管への接触を最小限にとどめるなどの使用上の注意を要し、また硝酸薬、カルシウム拮抗薬のグラフト採取後の投与は、内皮障害によるグラフトスパズム等のリスクを軽減させる可能性があると考えられた。

これまで ultrasonic skeletonization 法を用いて採取されたグラフトの血管反応性を観察した研究はなく、臨床上有益な知見を提供した。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1441 号	氏名	松本和久
審査委員	主査	鄭忠和	
	副査	山田勝士	川平和美

主査および副査の3名は、平成19年3月8日、学位請求者 松本和久 氏に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

（質問1）心拍動下バイパスは全国でどのくらい行われているか。
 （回答）心臓手術は全国のほぼ600施設で行われているが、90%以上の症例を心拍動下のバイパス手術で行う施設がある一方で、そのほとんどを人工心肺下に行う施設もあり、施設間で差がある。現在、本邦では、冠動脈バイパス手術全体の6割が心拍動下で行われている。

（質問2）グラフトとしての橈骨動脈や大伏在静脈の使用状況はどうか。
 （回答）橈骨動脈は開存性では内胸動脈に次ぐが、心拍動下バイパス手術に際して橈骨動脈吻合時に上行大動脈側面を部分遮断する必要がある。従って、橈骨動脈の使用は、上行大動脈にアテロームを有した患者では大動脈遮断によってアテロームが飛び脳塞栓を発症する可能性があり注意を要する。また、吻合のターゲットを広げるため橈骨動脈を内胸動脈に中枢側吻合することもあるが、年齢や患者の状況に応じてその使用の可否を決めている。大伏在静脈は、内胸動脈の補助として用いている場合が多い。

（質問3）冠動脈に比較し、内胸動脈に動脈硬化が生じにくいのはなぜか。
 （回答）内胸動脈は弾性血管で中枢側に近づくほど平滑筋成分が少なく、動脈硬化過程で平滑筋の中膜および内膜側への肥厚、増殖反応が少ないためと考えられる。

（質問4）血液透析患者で心拍動下バイパスをすることはあるか。また、対象から透析患者を除外したのは何故か。
 （回答）血液透析患者においても心拍動下バイパスを行っている。実験期間中の心拍動下バイパス手術患者の8%が透析患者であった。しかし透析患者は血中リン濃度管理のためカルシウム製剤を慢性的に投与されている症例が多く、結果として動脈のカルシウム沈着・石灰化が強く進行しており、一般的でないと考え対象から除外した。

（質問5）実験標本から橈骨動脈を除外した理由は何か。
 （回答）当施設では、橈骨動脈の採取は skeletonization 法のみで施行しており、pedicle harvesting 法との群分けができなかった。また、血管径が大きくオルガンバスに入りきらず実験できない場合やグラフト採取症例が少なく安定した実験結果を得るには時間がかかるため対象から除外した。

（質問6）リスクファクターが動脈グラフトに及ぼす影響はどうか。
 （回答）動脈硬化症に関しては、内胸動脈採取時には動脈硬化をほとんどの例で視認できないのに対し、橈骨動脈では10%、胃大網動脈では20%が採取時に動脈硬化を視認できるという報告がある。内胸動脈においてはさらに糖尿病の影響も少ないという報告があるが、高脂血症、高血圧は不明である。今後の検討課題である。

（質問7）糖尿病などの術前因子で血管反応に差があるか。
 （回答）糖尿病と非糖尿病患者から採取された血管を同様の実験系で検討した論文がある。それによると血管収縮および弛緩反応に有意差は認められなかったと報告されている。

（質問8）ハーモニックスカルペルの熱が及ぶ範囲はどれくらいか。
 （回答）先端の金属部に限局し、内胸動脈の側枝を押し切った場合、顕微鏡では0.6mm離れたところまで蛋白凝固すると報告されている。

（質問9）Skeletonization 法の利点として、血管径が増すのはなぜか。
 （回答）従来の報告をまとめると、周囲結合組織を除去したため血管の可動性が増したこと、周囲組織とともに神経も denervation され交感神経の影響が無くなったこと、また内皮由来のNO産生が一時的に増加することなどが要因として考えられている。

(質問 10) Pedicle harvesting 法では自律神経は残っているが、skeletonization 法では除去されている。この影響はどうか。

(回答) 血管の収縮反応は denervation により交感神経による収縮がなくなり、血漿中の血管作動性ホルモンやカテコラミンによってのみ調節されると考えられる。

(質問 11) 結果においてアセチルコリンや KCL の反応が無い血管があるがなぜか。

(回答) 血管とデバイスとの接触により、内皮や平滑筋に重篤な障害が生じたためと考えられる。

(質問 12) Skeletonization 法では内皮依存性拡張が障害され、内皮非依存性拡張が保たれている理由はなにか。

(回答) 内皮と平滑筋の壁厚の違いが関与していると考えている。たとえば、幅の広い平滑筋では振動や熱が分散しやすくダメージが減弱する可能性がある。一方、内皮は一層の薄い細胞層で構成されているため、振動によるずり応力や熱がこもりやすい構造となり、平滑筋に比較してより強い傷害を受ける可能性がある。

(質問 13) アセチルコリンで血管拡張が生じる一般的な(生体内の)濃度はどれくらいか。また、内胸動脈がより低濃度で有意差がでているのは血管の性状の違いが関係しているのか。

(回答) アセチルコリンの生体内濃度は、 10^{-8} ~ 10^{-7} mol/L である。内胸動脈壁は胃大網動脈壁より薄いため、内皮の反応性が強く出る可能性がある。

(質問 14) Skeletonization 法の欠点が指摘されたが、今回の実験から pedicle harvesting 法がより優れていると言えるか。

(回答) 今回の実験で、skeletonization 法により内皮障害はみられたが大きな破綻でなければ内皮は 2 週間ほどで再生するため、手術早期の内皮障害による影響をクリアできればその後の影響は少ないと考えられる。一方、skeletonization 法では血管拡張による流量増加、グラフト全長の延長という利点がある。内皮の障害の可能性のある術後早期には、抗血小板剤や血管拡張剤の投与がグラフトの hypoperfusion を予防する上で有用であると思われる。

(質問 15) グラフトの採取法で血管の開存率は変わると考えられるか。

(回答) 早期グラフト閉塞は吻合技術、冠動脈吻合部末梢の run-off、冠動脈狭窄の程度 (flow competition、すなわち冠動脈血流とグラフト血流のぶつかり合いの発生) などが主要因と考えられている。

(質問 16) 橈骨動脈は内胸動脈と異なり大動脈と心臓の 2 カ所に吻合がある。このことは開存率に影響するか。

(回答) 影響は少ないと思われる。大動脈からの直接の血流は flow が強いので逆にグラフト径の太い場合は有利と言える。内胸動脈を大動脈吻合で用いると in-situ と比べ開存率が落ちるが、それは血管の性状の違いと径の違い (橈骨動脈、大伏在静脈と比べ内胸動脈は細い) であると考えられる。

(質問 17) アセチルコリンで反応しないリングがあるが、臨床使用において開存していたか。

(回答) 個別に確認していないがグラフト全体の開存率では良好であった。

(質問 18) ハーモニックスカルベルを使用した群と使用していない群を比較して、術後のグラフト開存率はどうかであったか。

(回答) 術後造影では差は無かった。生存率も中期成績では差は認められなかった。

(質問 19) Pedicle harvesting 法および skeletonization 法で採取した場合に、術後周囲組織との癒着がグラフトの開存性に影響を与える可能性はあるか。

(回答) 経験的に再手術症例で確認すると、移植後のグラフトはいずれも胸膜や心外膜に癒着している。開存率に影響を与えるかは不明である。

(質問 20) 冠動脈バイパス後に、ジルチアゼムや硝酸イソソルビドでグラフト血流が改善することを確認できるか。

(回答) 血管造影で血流を確認できるが、薬剤の作用をみることは困難であると思われる。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等の学力と見識を具備しているものと判断し、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。