研 究

喉 頭 移 植 の 実 験 的 研 究

——第一編 犬自家喉頭移植——

さ とう ふ ひ
佐 藤 文 彦

目 次

第一章 はじめに	II 移植成績
第二章 実験材料ならびに実験方法	III 色素注入による術後血流動態
I 手術方法	IV アクリル樹脂注入による術後立体的血管形態
II 術後局所観察	V 有茎神経筋弁吻合例の術後筋電図学的研究
III 血管内色素注入による血管形態の観察	VI 有茎神経筋弁吻合例の声帯筋再生神経終末
IV 血管内アクリル樹脂注入による立体的血管形態の観察	第四章 考 案
V 喉頭移植後の声帯筋筋電図	第五章 ま と め
VI 再生神経終末の組織学的観察	第六章 お わ り に
第三章 実験成績	
I 総頸動脈の直径と使用血管吻合リング	

第一章 は じ め に

最近心臓、腎臓移植手技に関しては“technically feasible”といわれるまで確立されてきたにもかかわらず、喉頭移植に関しては喉頭が直接生命維持にとって必須不可欠な臓器でなく、移植以外にとるべき治療法がないという究極的な観点にたって行なわれていないために、しぜん手技確立も遅れがちであった。しかし血管吻合術その他基本となる手術手技の発展にともない、喉頭移植手技の見通しがつけば治療上大きな進歩が得られる。

喉頭移植の第一の目的は喉頭の呼吸、発声、嚥下機能の復活にあり、したがって神経生理学的な問題の解決が必要となる。しかしこの問題が解決されても、移植という特殊手術においては何よりも先に喉頭が生着しなければ全く意味がない。

1965年 Work & Boles³⁴⁾ は喉頭移植には血管吻合が必要であることを示唆した。すなわち、喉頭の支配血管、神経のみを切断し、周囲組織からの血流で喉頭は十分生着したにもかかわらず、喉頭の完全遊離後、咽頭粘膜、気管、外喉頭筋のみ再縫合した場合には全例壊死に陥入った。さらに喉頭支配血管および神経を残して他を遊離したのち再縫合を行なった例においては喉頭の生着を認めている。実際に喉頭移植を行なう場合には、喉頭は完全遊離状態になるため、血管吻合を行なわ

Experimental Studies of the Laryngeal Transplantation.

1. Autotransplantation of the Canine Larynx.

Fumihiko Sato.

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：水越 治 教授）

ずして喉頭の生着を期待するのはこの成績から不可能であることを示している。さて、血管吻合を行なおうとするならば、最小限必要な血流を与えるような、しかも、吻合可能な血管を選択する必要がある。1966年 Ogura²⁴⁾³⁰⁾³⁵⁾らは喉頭血流動態の観察の中で、喉頭支配神経すなわち反回神経、上喉頭神経切断により血流量が減少することを指摘したが、このような神経切断状態においても正常喉頭血流量の30~40%を与え得る血管を吻合すれば喉頭は生着するとしている。さらにその条件を満たす方法として、一側総頸動脈の上甲状腺動脈を中心に中枢側、末梢側を吻合する一側上甲状腺動脈喉頭枝のみの血流（正常の35~45%）による方法が最適であるとのべている。そしてこれがわれわれの一連の喉頭移植実験の基礎となった。

一方、同年 Boles²⁾らは同様に一側総頸動脈の絹糸吻合を試みたが、血栓による喉頭壊死、脳循環障害、偏麻痺のために失敗に終わった例を報告し、両側総頸動脈の吻合を提唱した。

1966年に喉頭移植の実験成果を報告した Silver²⁷⁾らは1970年の論文²⁸⁾において、両側総頸動脈の上甲状腺動脈分岐点より末梢側を結紮し、中枢側の吻合を行なった結果、喉頭壊死率は6/21 (29%)であり一側のための吻合と比較すると優れているとしている。

以上の研究者による血管吻合は Ogura 一派の機械吻合法をのぞき全て手縫い吻合法を用いており、Khun¹⁸⁾らはプロテーゼ吻合法を使用しているが、これら吻合法には一長一短があり優劣をつけがたい。しかし喉頭移植に際しては喉頭内（喉頭腔）30分以内であることが望ましく、また他臓器への血流遮断をも考えあわせると、さらに短縮できるような吻合法が最も良い。

こうした喉頭移植の第一歩として最も重要な血管吻合部位の基礎的実験と平行して、自家移植例により喉頭生着度、生存性を研究した報告はまだ多くはないが、Takenouchi³⁰⁾にらよると、両側総頸動脈吻合例全例が死亡し、そのうち喉頭は生着したにもかかわらず嚥下性肺炎、気道併発症による死亡例が多いようである。また Silver²⁸⁾らは18例の自家喉頭移植中最長生存例は55日、1週間以上生存例は4例とし、やはり気道閉塞による死亡が最多であったとのべている。これらの実験動物がヒト喉頭と類似したイヌであるため、ヒトにおける嚥下性肺炎とは異なり術後管理の困難さを明確にものごとになっている。

このように喉頭移植の実験的歴史は比較的浅いが、本来の目的である喉頭機能再建すなわち声帯運動性回復まで試みたと報告はない。この喉頭機能復活を求めるには切断神経の再生をうながす方法が必要であることは前述したが、喉頭の運動支配神経である下喉頭神経（反回神経）、上喉頭神経外枝のうち、とくに前者においては声門内筋支配神経線維と声門外転筋支配神経線維が混在し、しかも支配神経を切断された筋肉は選択性なく、いかなる運動神経線維にも再生され得る¹⁾ために、単なる切断端の端々吻合では過誤再生の可能性が十分にあることは周知のごとくである。しかし、こうした単なる端々吻合の動物実験や臨床応用例において、声門運動または電気生理学的な観察からほぼ正常にまで復活したとする報告も少なくはない。その多くの論文の中から、たとえば1909年 Horsley¹⁵⁾による臨床例その他 Doyle⁸⁾ (1967年)、Gordon & McCabe¹¹⁾ (1968年)、Boles & Fritzell³⁾ (1969年)による動物実験例にみられるごとくである。1927年すでに Colledge & Ballance⁶⁾により反回神経の端々吻合後、呼吸時声門運動が正常とは逆で（paradox movement）、呼気時に声帯が外転し吸気時に内転するといういわゆる神経過誤再生現象を声帯運動からとらえたが、最近の多くの実験的研究たとえば Siribodhi et al²⁹⁾ (1963)、Dedo⁷⁾ (1971)、Tashiro³³⁾ (1972)、Ohyama et al²⁵⁾ (1972)は電気生理学的にも上記現象を証明している。このように反回神経の端々吻合はたとえ再生に成功したとしても過誤再生は避け得ない現象であり、機能的な声門運動再建には不適當であるといえる。村上²²⁾ (1972)は反回神経本幹での吻合後、内転筋支配枝

切断により呼吸障害に対する問題は解決できるとし、両側反回神経麻痺患者にとって最も苦痛の種である呼吸困難緩和の意味からは良い方法であるが、以前われわれが行なった反回神経切断および電気刺激実験による声門運動の観察²⁶⁾からすると、声帯を偏正中位から正中位にもたす運動成分は輪状甲状筋による緊張のみでなく、他の内転筋群の収縮が大きく関与していたので、嚔声、誤嚥の起る不安は十分にある。その他の方法として迷走神経との吻合 (Doyle⁸⁾, Michlke²⁰⁾), 舌下神経との吻合 (Frazier¹⁰⁾), さらに反回神経切断端の後輪状披裂筋への刺入 (Doyle), また最も理論的ではあるが実現性の少ない後輪状披裂筋への迷走神経吻合 (Fex⁹⁾) などがあるが、追試の余地が十分にあり、とくに刺入法では固定が不十分なため容易に抜け出てしまう。

このような方法とは異なり、著者ならびに第3章では自家喉頭移植後の機能再建法として、また反回神経麻痺にたいして³¹⁾有茎神経筋弁吻合法なる方法を用いた。本法を行なうことにより得た術前・術中の観察、そして筋電図学的観察は喉頭移植後の機能再建法に基本的理念を与えるものと考えられる。

この研究において著者は“喉頭移植の実際”の第一段階として喉頭血流再建法ならびに喉頭機能再建を検討するために、自家移植、すなわち replacement による実験を行なった。

第二章 実験材料ならびに実験方法

9~15kg の雑種成犬8頭を用いた。

麻酔はケタール 15mg/kg 筋注後、点滴静注を維持し、ラボナール 60mg により麻酔深度を保った。また必要に応じてラボナール 15mg を追加した。

I 手術方法 (図1)

術前前頸部消毒、正中皮膚切開後、次の順序で行なった。

a) 喉頭の遊離ならびに摘出

胸骨舌骨筋、胸骨甲状筋そして舌、顔面、外頸、外頸、総頸静脈さらに喉頭静脈、laryngeal impar の確認保存と同時に上喉頭神経内枝を注意深く剝離し、喉頭動脈および舌骨静脈弓にそそぐ小静脈は全て結紮した。次いで総頸動脈、上甲状腺動脈 (喉頭枝、甲状腺枝、筋枝) を両側に確認後、総頸動脈の血管吻合側を

決定し、非吻合側上甲状腺動脈喉頭枝、吻合側上甲状腺動脈筋枝を結紮切断する。血管吻合側甲状腺は移植片と共に摘出するため遊離した。胸骨舌骨筋、胸骨甲状筋の切断により気管前面を露出し、第3、第4気管輪間で切断、下部気管断端の全周皮膚縫合で気道を確保した。

なお、声門運動の回復を期待した3例には次の操作を行なった。すなわち両側甲状咽頭筋外側面に沿う上喉頭神経外枝が輪状甲状筋に達するのを確認し得るので、この各々の神経刺入点から直径約1cmの筋塊を切除し、有茎神経筋弁を作製する。反回神経は輪状甲状関節を離断することにより知覚神経である Gallen 吻合枝および喉頭内筋支配筋枝である後筋枝、側筋枝、声帯筋枝を認めるので、声帯筋枝、側筋枝支配筋の筋塊を輪状甲状筋と同様に切除し有茎神経筋弁を作製する。なお Gallen 吻合枝、後筋枝、横筋枝は切断した (図2)。以上主要血管・神経の確認などの操作を終えたのち、両側輪状咽頭筋、甲状咽頭筋をのちに吻合し易いよう中腹で切断し、(この際血管吻合側上甲状腺動脈を損傷しないよう注意が必要である。)、3例には両側上喉頭神経内枝も吻合し易い部位で切断した。次いで甲状軟骨上角離断、舌骨甲状

図1 犬自家喉頭移植

SLN: 上喉頭神経, RLN: 反回神経

図2 有茎神経筋弁の作成

筋切断, 下咽頭粘膜切開により主要血管のみを残して喉頭を遊離した。

血管の切断はまず吻合側総頸動脈より行なうが, 上甲状腺動脈分岐点より中枢, 末梢側各々約2cmの部位に血管鉗子をかけ切断した。静脈は舌, 顔面, 外頸静脈にも同様に鉗子をかけ切断し, 喉頭を完全に摘出した。

6) 摘出喉頭の洗滌

喉頭摘出術終了後, 吻合側総頸動脈からヘパリン加低分子デキストランにより喉頭内を約5分間灌流し, 血流凝固などによる循環障害を防止した。

c) 喉頭の修復

下咽頭粘膜全周を3~0 chromic cut gut で縫合修復し, 舌骨甲状筋の4号絹糸縫合後, 血管吻合を施行した。

動脈吻合は吻合側総頸動脈中枢側, 末梢側切断端を中山式微細血管吻合器により各々端々吻合し (この際気泡の血管内流入に注意), 血管鉗子を一時除去して喉頭内血液循環を確認した。

静脈吻合も同様に器械吻合器により, 舌, 顔面, 外頸静脈を両側に行なった (図3)。

血管吻合終了後, 甲状咽頭筋, 輪状咽頭筋を再縫合し, 3例には以前準備した両側上喉頭神経内枝の7-0 シリコン加工絹糸による端々吻合を行ない, 上喉頭神経外枝輪状甲状筋弁, 反回神経甲状披裂筋・側輪状披裂筋弁を各々該当筋に筋線維の走行に注意して7-0 絹糸で修復した

CC: 総頸動脈, L: 舌静脈
F: 顔面静脈, EM: 外頸静脈

図3

図4 有茎神経筋弁埋植

(図4)。

最後に外喉頭筋修復後, 移植片気管断端をのちに声帯の観察が行ない易いよう全周皮膚に縫合し, 喉頭の修復を終了した。しかし, 神経筋弁縫合を用いた3例には気管断端の端々吻合を行なった。

d) 胃瘻の造設

イヌでは鼻腔栄養管の固定が不可能なため胃瘻造設により栄養を与えた。

e) 術後管理

気道はカニューレ挿入により確保したが, 1日2回のカニューレ交換, そして術後感染防止のため抗生物質を投与した。

II 術後局所観察

移植片側気管孔より肉眼的に声帯像、色調などを経日的に観察、写真に記録した。

III 血管内色素注入による血管形態の観察

対照として無処置犬喉頭を両側総頸動脈、上甲状腺動脈喉頭枝、両側喉頭静脈とともに摘出し、両側総頸動脈上断端の結紮後、各々左右総頸動脈下断端より墨汁、赤色インクを同圧下に注入した。

また、2例の喉頭自家移植犬を術後9日目に屠殺し、吻合側総頸動脈下断端からインジゴカルミン注入により血液循環を観察した。

IV 血管内アクリル樹脂注入による立体的血管形態の観察

注入材料の作製は次のような手順で行なった。

1) methyl metacrylate の蒸留により methyl methacrylate とする。

2) この蒸留液 100cc に benzoyl peroxide 1g を混じ、water bath で20~30分、83°C に稽留 (colloidal sol-like solution) し、冷蔵庫に保存。

3) colloidal sol-like solution 100ml に benzoyl peroxide 1g を混じ、さらに dibutyl phthalate を適量、dimethyl aniline 1cc を加えた。

4) 着色剤として cromophthal red GR を混入し、血管内に注入した。

実験は対照として無処置犬6頭を用い、喉頭を両側総頸動脈からヘパリンで洗滌後、混合直

後の Acryl Resin を注入した。この際注入圧が高すぎると血管表面に浸出することがあるので、注入圧を 170~200mmHg の範囲内で行なった。Acryl Resin 注入後約30分間室温で放置したのち、主要動脈と共に喉頭を摘出し、40~50°C、一昼夜固定後 10% NaOH 溶液内に約1週間放置した。次いで水洗、乾燥の操作を経て血管樹形を作成した。

喉頭自家移植犬においては術後12日目、28日目に屠殺した2例に上記対照と同法で、主に血管吻合部の観察を中心に検索した。

V 喉頭自家移植後の声帯筋筋電図

喉頭自家移植例中、有茎神経筋弁埋植法を用いた3例につき、術後声帯筋より得られた活動電位を記録した。

方法は術後2, 3, 4, 5週目、そして2カ月目に各々ラボナール 20mg/kg の静脈麻酔後、声帯筋に同心型針電極刺入により導びいた活動電位をブラウン管オシロスコープで観察した。誘導した活動電位の増巾には日本光電製の universal dualbeam oscilloscope VC-7 を用い、記録には日本光電製の連続撮影記録装置 PC-1B を設置して直接写真として記録保存した。また同時に音声をも記録するために頸部にコンタクトマイクロフォンを接し、筋電図と同時に記録した。

VI 再生神経終末の組織学的観察

前項と同様、有茎神経筋弁埋植を行なった3例の死後 Bielschowsky 荒木変法にしたがって神経終末を観察した。

第三章 実験成績

I 総頸動脈の直径と使用血管吻合リング

器械吻合法を予定する移植実験において、使用動物の吻合血管外径はその吻合リングを決定するのに重要である。

この研究に用いた8頭の雑種成犬の主として吻合側総頸動脈外径は 3.0~3.9mm であり、その内訳と使用血管吻合リングを表(1)に示した。すなわち使用血管吻合リングは大きなもの

程吻合後開存率が良好ではあるが、4号リングを使用できたものはなく、すべて3号を用いた。なお、静脈においては伸展度が良く、3号ないし4号を使用した。

II 移植成績

自家移植8例の術後経過、生存日数を表(2)に記した。

第一例：術後6時間にして麻酔不覚醒のまま

表1 犬総頸動脈直径と使用血管吻合リング

実験番号	総頸動脈直径 (mm)	血管吻合リ ン グ (mm)	吻 合 側
1	3.5	3	右
2	3.9	3	左
3	3.0	3	左
4	3.4	3	右
5	3.5	3	左
6	3.8	3	右
7	3.2	3	左
8	3.3	3	左

表2 犬自家喉頭移植成績

実験生 番号日	存 数	経過又は死因	観 察 事 項
1	0	手 術 死	(-)
2	2	総頸動脈吻合部破裂	肉眼的観察
3	9	嚥下性肺炎	血管形態(色素)
4	9	屠 殺	血管形態(色素)
5	12	嚥下性肺炎	血 管 形 態 (アクリル樹脂)
6	28	嚥下性肺炎	血 管 形 態 (アクリル樹脂) 筋 電 図
7	61	下気道閉塞	血 管 形 態 (アクリル樹脂) 筋電図, 声帯筋組織
8	113	フィラリア栓塞	筋電図, 声帯筋組織

自家移植第2例における左側総頸動脈側吻合部からの血管破裂

図 5

心停止をきたして死亡。

第二例：術後2日目の創処置時，狂暴となり突然大出血をきたして死亡。剖検により総頸動脈吻合部移植片側に血管破裂を認めた（図5）。喉頭粘膜は両側披裂部の軽度浮腫状腫脹以外には異常所見を認めず，破裂以前の喉頭内血液循環は満足すべきものと考えられた。

第三例：術後6日目より気管分泌物が増加し，気管支肺炎症状があったため，抗生物質の大量投与ならびにステロイド20mg/日投与で観察したが9日目に死亡。喉頭肉眼的観察は3，5，7日目ならびに剖検時に行なった。術後3日目に声帯，披裂部の浮腫状腫脹を認め，ステロイドにより5日目には消退したが7日目には移植片全域にわたる粘膜に充血を認めた。剖検により，両側気管支ならびに気管支枝に水様性分泌物の充満を認め，嚥下性肺炎によるものと考えられた。なお，左総頸動脈吻合部ならびに全静脈吻合部に血栓は認めず，喉頭は生着していた。

第四例：術後9日目に突如四肢痙攣をきたし，全く治癒傾向がみられなかったため屠殺。喉頭所見は術後5日目にもなお披裂部，声帯に浮腫があり，一見静脈吻合部の閉塞，または披小化を思わしめたが，術後7日目には披裂部に軽度の浮腫をみるのみにまで改善された。剖検により右総頸動脈吻合部の異常は認めなかったが，右外頸静脈の吻合リングによる圧迫閉塞がみられ，移植片側の舌骨静脈弓怒張を認めた。他の静脈吻合部は開存していた。

第五例：術後6日目に一時唾液・体毛などの混合塊による気道閉塞をきたしたが，早期処置により回復した。しかし，気管分泌物が減少せず12日目に死亡。死因は嚥下性肺炎と判定した。喉頭所見は3日目に披裂部の軽度浮腫状腫脹を認めた以外色調も良く，剖検においても喉頭は生着していた。

第六，七，八例：有茎神経筋弁移植併用例。いずれも1～2週目には喉頭浮腫も消退し，直達鏡下の肉眼的喉頭内血液循環状態もほぼ正常

に近かった。しかし第六例は声門閉鎖不完全のため嚥下性肺炎により、また第七例は第5週目になり声門内転運動が徐々に回復したが、体毛などによる下気道閉塞をきたし61日目に死亡。第八例は112日目に突如四肢痙攣をきたし翌朝死亡した。第八例は剖検により心臓内、大動脈内にフィラリア原虫が充満し、循環障害を起こしたものと考えた。

III) 色素注入による術後血流動態

対照として、一側総頸動脈より黒色色素を、また対側より赤色色素を同圧で注入した結果、喉頭のほぼ正中線より2色に色分された(図6)。しかし、いずれか一方の圧を高くすれば圧の低い方へ容易に浸潤した。

自家喉頭移植例においては、一側上甲状腺動脈喉頭枝からの血液供給しかないが、2例共青色色素を注入すると対側にまで十分染色された(図7)。これより一側上甲状腺動脈喉頭枝のみの血流で喉頭全域に必要な血液供給が行なわれ、また喉頭は充分生着し得ることが証明された。

IV) アクリル樹脂注入による術後立体的血管形態

対照として6頭で正常血管形態につき観察したが、すでに多くの動物実験叢書ならびに犬解剖学に記されているごとく、総頸動脈より上甲状腺動脈が分岐し、筋枝、甲状腺枝、喉頭枝に

対照とした正常犬の右総頸動脈より赤色色素を、左総頸動脈より黒色色素を注入すると正中線を境に色別された。

図 6

自家移植第4例：9日目、右吻合側総頸動脈に青色色素を注入すると非吻合側領域まで着色

図 7

アクリル樹脂による正常喉頭血管形態：左総頸動脈からの分岐を示す。

図 8

分れるが、このうちの喉頭枝が喉頭内血液供給の主要動脈であることを確認した。さらに喉頭内においてはこの喉頭枝が甲状輪状関節直上より前筋枝および喉頭内支配枝に分れ、後者は甲状軟骨内面に沿って上行して多くの枝を出す。分岐直上で甲状軟骨裏面に沿って比較的太

い血管による対側吻合を認めた(図8). その他小血管による対側吻合をいたるところに認めた. 一方, 外頸動脈は内頸動脈より太く, 外頸動脈分岐部直上から外側に彎曲し, 上角起始部より舌骨甲状膜を貫通して喉頭内に入るいわゆる喉頭動脈が枝を出す. この喉頭動脈は甲状軟骨裏面を微か下行後, 主に仮声帯部, 喉頭蓋部に分布する小血管を出す. しかし, その間にも細い枝は四方に分布する. 仮声帯に分布した小血管からも細枝を多く出すが, その細分枝と上甲状腺動脈喉頭枝喉頭内支配枝の細分枝とがいたるところで同側上下吻合されていた.

自家喉頭移植例 No. 5, No. 6 に, 同法で立体的血管系を調べたところ, 吻合側総頸動脈の開存は良好であり(図9), しかも対照として行なった正常血管形態とほとんど変化なく, 前記同側吻合, 対側吻合により対側および上喉頭動脈支配領域まで循環し得ていたことを証明できた.

アクリル樹脂による吻合部血管形態

図 9

V) 有茎神経筋弁吻合例の術後筋電図学的研究

反回神経茎声帯筋弁の埋植を行なった No. 6, No. 7, No. 8 は, 術後2週目, 3週目に, さらに No. 7, No. 8 は4週目, 5週目に声帯筋より活動電位を誘導したところ, No. 6では2週目でもまだ活動電位を認めず23日目にようやく complex NMU voltage を得た. また No. 7, No. 8 は各々12日目, 14日目に denervation super sensitivity によると考えられる fibrillation voltage を誘導記録することができた(図10). 同じく21日目には No. 6 の声帯から得た放電と同様に polyphasic potentials を認めた(図11). さらに No. 7 においては25日目に, また No. 8 においては29日目に誘導した筋電図で high amplitude NMU voltage を認めた(図12). このように約4週目を経過してはじめて神経再支配を証明し得る結果を得た. なお, いずれも5週目以後においては正常声帯筋筋電図と同じく発声時と同期してほぼ正常の筋放電を認めた(図13).

E.M.G. of VOCAL MUSCLE (post autotransplantation)

2 WEEKS P.O.D. (RESPIRATION)

2 WEEKS P.O.D. (STRONG RESPIRATION)

自家移植第8例: 左声帯筋より fibrillation voltage を得た.

図 10

E.M.G. of VOCAL MUSCLE (post autotransplantation)

3 WEEKS P.O.D. (ATTEMPTED PHONATION)

自家移植第7例: complex NMU voltage

図 11

自家移植第8例: 移植後113日目の移植喉頭
側声帯筋 (Bielshowsky-荒木変法)

図 14

VI) 有茎神経筋弁吻合例における声帯筋組織学的研究

前記 No. 7, No. 8 は各々61日目に気道閉塞, 113日目にフィラリア 栓塞 により死亡したが, 死後声帯筋神経染色による神経終末の検索から, いずれの例にも明確に移植片筋内に神経終末の存在を確認した (図14).

第四章 考

I. 血流再建法とその手技

喉頭移植の成功をめざす第一歩として最も重要なことは, 一度完全に摘出された喉頭の血流再開をいかにすべきかにある. この研究の礎石となった Ogura²⁴⁾³⁰⁾³⁵⁾ らによる喉頭血流動態の観察から, 支配神経・血管のみ残し, 他組織から完全に遊離された状態における喉頭血流量は 6.7cc であり, それを100%とすると, 神経切断状態において一側総頸動脈の吻合による上甲状腺動脈喉頭枝のみの喉頭内血流量は35~45%となる. また, これで喉頭は十分生存し得, 血流再開を行わない他の3動脈支配領域に局所貧血も生じない. すなわち, これを喉頭内走行動脈の立体形態学的方面より観察すると, 正常喉頭においては上甲状腺動脈喉頭枝と喉頭動脈間に, さらには両側同名動脈間に細血管も加えれば多くの同側吻合, 対側吻合血管が存在するため, 一側一動脈の血流再開直後から

按

容易に吻合部を介して喉頭全域に血流が行きわたる.

この自家喉頭移植実験を行なうにつき, 予備実験として著者も正常喉頭内循環血流量を測定したところ, 左右喉頭静脈ならびに laryngeal impar から流出する血流量は1分間に平均11.7 cc (8.2~12.3cc) であり, さらに喉頭を支配神経, 周囲附属組織から切離した状態すなわち両側喉頭動脈, 上甲状腺動脈喉頭枝の計4動脈より前記静脈に流出する血流量は1分間に平均7.1cc (6.2~7.8cc) であったことから, 周囲組織とくに後面から供給される循環血流量も決して多くはないにせよ見逃がすわけにはいけない. Work³⁴⁾ らの基礎実験による主動脈, 神経切断後も喉頭はなお生存したとする結果からも, その重要性は証明される. 著者の自家喉頭移植法は全く同所性に replacement するので下咽頭, 外喉頭筋など周囲附属組織縫合部の血

管自然吻合が成立する2～3日後には一側上甲狀腺動脈による喉頭内循環血流量の上に周囲組織からの血流が加わることになる。また、予備実験として支配神経のみを残して喉頭を遊離後、両側上甲狀腺動脈吻合を行なった例においては、術後4日目に声帯が紫とくに喉頭蓋喉頭面下部、仮声帯から暗赤色化し、6日目に黒変、8日目には完全壊死に陥入った。さらにまた、血管吻合部の観察から、吻合部に一致して血栓が充満し、血流が完全に遮断されていたことから、上甲狀腺動脈の吻合は1.5mm径のリングを用いて器械吻合を行なっても血流再開はほぼ期待できないものと考えた。

こうした基礎的研究の明確な研究結果を基に、一側上甲狀腺動脈からの血流再開による喉頭生着を期待し、全例に一側総頸動脈はさみこみ吻合を用いた。しかし、この総頸動脈ですらイヌにおいては4～2.5mmという微細血管であり、最も確実でしかも迅速に行ない得る血管吻合法を選択し、それに熟練しなければならない。一般に、血管吻合の成功、不成功を左右する第一の因子として、血栓形成をいかに予防するかにあるが、これには血管吻合法、熟練度、慎重度が大いに関係する。

血管吻合手技については現在までに多くの報告があるが、その中から代表的な吻合法を比較検討すると、まず古くからあるCarrelの3点支持縫合法、Clermont-Dorrenceの連続クセ縫合法を基本とする手縫縫合に関しては、1962年Jacobsonの報告以来小血管吻合にたいするmicrosurgeryの発展とともに高率の開存が認められている¹⁶⁾。一方、1904年Payerにより可吸収性マグネシウム管を用いたプロテーゼ吻合法が報告されて以来、タンタリウム、プラチナ¹²⁾など各種材料を用いた方法が開発考案された。このプロテーゼ法は手縫吻合の場合とことなり、針による内膜の損傷や、血管内腔への縫合糸の露出などがなく、また両者内膜の癒合も良好であり、一見容易に見えるが血管壁翻転操作など簡単には行ない得ず、さらにプロテーゼ

管が吻合すべき血管の大きさと同等でなければ翻転部の圧迫壊死または血管壁のたるみによる内膜狭小化が生じ、しいてはそれが血管破裂や血栓形成の原因となる場合がある¹⁶⁾¹⁹⁾。

1960年頃より外科的接着剤の血管吻合への応用⁴⁾⁵⁾¹⁴⁾¹⁷⁾³⁶⁾も試みられてはいるが、局所水分、血液による接着剤の効力減弱やプロテーゼ支持管の必要性などなおかつ多くの問題が残されているようである。

血管の器械吻合法はソ連のAndrosovが金属クリップを用いて開発したのが最初である¹³⁾が、本邦においても1958年井口、1961年中山により独創的な血管吻合器が開発された。こうした器械吻合器を用いることにより、とくに微細血管吻合の成功率が著明に向上した¹⁶⁾²¹⁾²³⁾³²⁾。ことに熟練すれば内膜の不適合や吻合部血栓形成がほとんどなく、さらに吻合部が圧迫されるので支配臓器の局所貧血が少なくなる。

以上の各吻合法に一長一短はあるが、内膜損傷、吻合部狭小化そして血管内腔への異物露出など血栓形成に関与する因子の少ない吻合法がのぞましい。著者は各々吻合法の練習過程において、この意味からは器械吻合法が最も期待できると考えた。さらにイヌ喉頭移植実験では脳循環への血流遮断時間が少なくてすみ、血栓を防止でき、さらには比較的操作が容易である器械吻合法を用いるのが最適であると思っている。Khunら¹⁸⁾のプロテーゼ吻合法による喉頭移植実験では血栓形成率が器械吻合法に比べて高いのではないかと考える。

この研究に用いた中山式微細血管吻合器の基礎実験報告では、吻合直後750mmHg以上の加圧に耐え得、さらに吻合部長軸方向に対する強度は術後1週目にして吻合部以外の血管と同等の強さを取り戻すとしている²¹⁾。他の器械吻合器より簡単に操作し得るという理由以外に、この喉頭移植実験では頸部の運動の激しいイヌを用いるため、とくに吻合直後ですらかなり強度を有するというのもこの吻合器を使用した理由の一つである。しかし、第二例目のごとく、

術後2日目にして吻合部で急激な伸展、捻転に耐えかね、ついに破裂にいたった例もあるが、こうした状態にあってはいかなる吻合法を用いても同結果に終わったであろう。他の7例中1例は術直後死亡したが、6例には色素、アクリル樹脂注入、そして剖検による肉眼的観察から吻合部の成功を明確にものごとっている。一方、静脈吻合の場合には第四例のように、硬性リングの圧迫による血流障害としては血流遮断の危険もあるが、リング面を血流と直角方向に周囲組織で固定しておけば、閉塞の危険もなく、術後顔面浮腫の起る心配もない。

II. 声門運動再建とその問題点

喉頭移植の研究において最も重要な声門運動の再建は手技上にも非常に困難な問題を含んでいる。その理由の一つとして、喉頭機能の複雑さ、すなわち各種条件に応じた声帯位置を決定する声帯筋群、声門閉鎖筋群、声門開大筋そして外喉頭筋群の協調作用、そして拮抗作用についての問題が手術的には一応解決されているかのごとくみえても実際には未解決の事項も少なくないからである。もう一つの理由は喉頭支配神経の一つである反回神経をいかなる方法で再生させるかにある。第一の問題については数十年来論議され続けており、われわれの研究室においても実験を継続しつつあるが、第二の問題ははじめにも述べたように、手技的には最も簡単な端々吻合では声門開大線維と閉鎖線維の過誤再生が起り、声門運動にたいし全く拮抗的な運動が予想され、また反回神経の断端を閉鎖筋または開大筋に刺入する Doyle の神経刺入法では、刺入すべき筋肉まで神経の長さに余裕がないため、容易に拔出し神経再生以前に失敗に終る可能性が強い。このように神経と神経、神経と筋肉の結合を求めるよりは、筋肉と筋肉の接合を求める方がより容易である。

そこで、現在反回神経麻痺にたいする神経再生法として用いている有茎神経筋弁法をこの自家移植の3例にも用い、すべて電気生理学的に好結果を得た。すなわち反回神経を第3～4

気管輪の高さから末梢に確認剝離を続け、声帯筋、側筋への刺入点を中心に各筋の神経を茎とした筋塊を切除し、再び元に戻す方法であり、輪状甲状筋も同法で上喉頭神経外枝を茎として筋塊切除後再縫合した。この方法を用いた3例の声帯筋より誘導した筋電図から2例には12日目、14日目に各々 $200\mu V$ 以下の小さな fibrillation voltage を認めた。こうした fibrillation voltage を誘導し得たということは少なくとも今後筋肉が興奮を営む可能性を示しているが、神経再支配が起った状態とはいえない。さらに約3週目すなわち各々21日目、23日目には3例共複雑な polyphasic potentials (complex NMU voltage) を認めたが、これは myelinization の未熟な神経終末分岐枝の各々のインパルスの伝導性に遅れを生じ、また神経終枝および筋線維内における興奮伝導に差を生じ、temporal dispersion のためであろうといわれているが、少なくとも一時神経支配を絶たれた声帯筋に神経再生が生じたものと考えてよいと思われる。しかし、これだけではさらに神経再生過程が進展するとは限らない。第4週目すなわち25日目、29日目には約 $2mV$ にもおよぶいわゆる high amplitude NMU voltage (reinnervation voltage) が現われ、ここではじめて神経再生に成功したといえることができる。

また、声門運動の経日的観察から第3週目頃よりそれまで全く緊張を失なった声帯縁に微妙な緊張度が加わり、強発声を行なわしめると気流の影響による声帯縁上下動の他に内転運動が加わりはじめ、5週目をすぎると声門は後方 $1/3$ の間隙を除いて声門閉鎖運動は良好であった。この声帯縁の状態より輪状甲状筋の神経再支配も電気生理学的検索こそ行なっていないが、声帯筋と同様になし得たと考えられる。さらに術後113日目の移植筋塊の神経染色により正常な神経終末を認めた。こうした実験成績から本法は極めて期待できる方法である。

しかし、実際に喉頭移植を必要とする疾患す

なわち喉頭癌と喉頭外傷の発生率から考えてみると、圧倒的に前者が多く、さらに声帯原発腫瘍が多い。また声帯筋その他内喉頭筋群筋層にまで癌浸潤の進展している場合が多く、ために宿主の声帯筋は使えないことになる。この解決には通常癌浸潤の最も少ないと考えられる輪状甲状筋を、上喉頭神経外枝を茎として声帯筋内に埋植する方法、さらには内喉頭筋と位相を共にする外喉頭筋とくに発声時そして呼気性放電を示す筋を支配神経と共に声帯筋内に埋植する方法を検討することが将来必要となろう。

今回、自家喉頭移植に応用した限りにおいて、この有茎神経筋弁埋植法を行なう場合、いかなる神経筋弁を利用するにせよ宿主側の筋線維と埋植筋弁の筋線維の走行を一致させて縫合することが最も重要であり、できるかぎり瘢痕化の少ない縫合糸を選ぶことが一つのポイントである。

さらに喉頭機能再建の問題点として、反射性声門閉鎖をいかに回復させるかを今後は非解決しなければならない。喉頭の知覚神経は上喉頭神経内枝と、反回神経内を走行する Gallen 吻合枝であるが、後者の吻合はあまりにも神経幹が細く吻合が不可能であるとしても、前者の端々吻合は容易に行ない得るのでこの方面の基礎的研究も今後解決に努力していく必要があり、現在並行して研究を重ねているが、喉頭機能の再建も全く夢ではなくなってきたと期待している。

Ⅲ 気管断端の処理法

喉頭移植実験における気管断端の処理法には次の2方法が考えられる。すなわち、図(15)に示すように第一は移植片の気管断端と宿主側の気管断端を全周縫合し、気道確保のための気管切開孔は別にもうける方法。また第二は移植片気管断端と宿主側断端を各々全周皮膚に縫合し、気管孔を2個もうける方法である。前法は全く同所性に縫合した場合で理想的であり、また気管と平行する総頸動脈の吻合部にたいし副木的作用を果たすため、血管吻合部防禦作用と

L : 喉頭, T : 気管, C : カニユーレ

図 15

L : 喉頭, T : 気管, C : カニユーレ

図 16

して意義がある。一方、移植臓器が喉頭という管腔状臓器であり、さらに異物防禦作用を失なっているために口腔、喉頭より誤入された唾液などが容易に気管に流入し、結果的には嚥下性肺炎、気道閉塞の最も生じ易い状態を形成していることになる。後法は全く同所性ではないが、唾液の流入がある程度防止でき、さらに術後喉頭の生着状態を移植片側の気管孔から絶えず観察できるという利点がある。著者は各々を比較したが、第二の方法でもなお宿主側気管孔と移植片気管孔が接近しているために、第三例、第五例は各々嚥下性肺炎、気道閉塞をきたして死亡した。そこで喉頭の生着のみを目的とし、神経再支配をうながさない場合には図(16)のように第一、第二の方法に咽頭喉頭間の完全遮断縫合を加えると、かなり唾液の気管流入が防止できるが、喉頭を口腔側より観察することができず、経過観察上からも非常に不便であるのが欠点である。

IV 術後管理

動物を使用した外科的慢性実験では術後管理の問題すなわち全身の安静の問題、術創の保護、気道確保などに十分な配慮が必要である。ことに喉頭移植においては、最も喉頭の生着に影響をおよぼす因子として細菌感染がある。しかし、自家移植では同種移植に用いるような免疫抑制法を併用していないので、術創の清操に

注意して各種抗生物質さらには症状に応じてステロイド製剤を使用することにより、細菌感染を抑制することができる。

以上とくに喉頭移植の手技上の問題点を列挙したが、各々の手術手技ならびに術後管理を最も慎重に行なうならば、喉頭移植実験の第一段階となる喉頭生着は成功し得る。

第五章 ま と め

喉頭移植の実験的研究に際し、保存同種喉頭移植を最終目標とする第一段階として喉頭血流再建法ならびに神経再生をほぼ満足させるような手術手技を確立するために、8頭の雑種成犬を用いて自家喉頭移植を行ない次の様な結果を得た。

1) 喉頭内循環血液量に関する予備実験において、両側喉頭静脈、laryngeal impar より流出する正常犬喉頭血流量は1分間に8.2~12.3cc(平均11.7cc)であった。さらに支配神経、迷走神経より喉頭を切離した状態、すなわち主支配動脈のみから前記静脈に流出する血液量は1分間に平均7.1ccであり、周囲組織から供給される血液量も決して少なくはなかった。

2) 動脈吻合は、側総頸動脈の中山式微細血管吻合器による吻合を行ない、一側上甲状腺動脈から動脈血を供給し、静脈吻合は舌、顔面、外頸静脈を同法で行なった。この総頸動脈の外径は3.0~3.9mmであり、すべて3mmの血管吻合リングを使用した。

3) 自家喉頭移植例8例のうち、1例は術直後死亡、1例は術後2日目に血管破裂のため失

血死したが、他の6例は1週間以上生存した。この6例の死因は気道閉塞、肺炎、フィラリア栓塞であったが、すべて喉頭は生着した。なお最長生存例は113日であった。

4) 第三例、第四例には色素を、第五、六、七例にはアクリル樹脂を吻合側総頸動脈より注入し、移植後の血流動態、立体的血管形態を対照と比較検討したが、いずれも対照と変化なく喉頭全域に色素あるいはアクリル樹脂が浸透し、同側吻合血管、対側吻合血管が多く存在する喉頭においては、一側上甲状腺動脈喉頭枝のみの血流で十分全域に循環し得ることを証明できた。

5) 移植後声門運動の再建にたいし、まず声門閉鎖運動を期待して、3例に有茎神経筋埋植を声帯筋、側筋、前筋に試みた。術後筋電図では2週目にfibrillation voltageを、3週目にpolyphasic potentialsを、また4週目にはhigh amplitude NMU voltageを認め、5週目以後はほぼ正常声帯筋筋放電を得た。さらに死後声帯筋の神経染色により、移植喉頭側から神経終末を証明することができた。

第六章 お わ り に

この研究は喉頭移植の実験的研究の第一部であり、喉頭移植術式の基本問題を検索したが、これを基に第二部、同種喉頭移植の実験的研究を行なったので、追って報告する。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜った恩師水越治教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また終始御懇なる御指導をいただきました竹之内智講師に厚く謝意を表します。

尚、本論文の要旨は第20回(東京)、21回(飯田市)日本気管食道学会総会および第8回東京第9回日本移植学会総会(仙台)において演述した。

参 考 文 献

- 1) Bernstein, J.J. and Guth, L. : Nonselectivity in establishment of neuro muscular connections following nerve regeneration in the rat. *Exp. Neurol.* 4 : 262, 1961.
- 2) Boles, R. : Surgical replantation of the larynx in dogs. A progress report. *Laryngoscope* 76 : 1057, 1966.
- 3) Boles, R. and Fritzell, B. : Injury and repair of the recurrent laryngeal nerves in dogs. *Laryngoscope* 79 : 1405, 1969.
- 4) Braunwald, N.S. and Awe, W.C. : Control of hemorrhage from the heart and aorta utilizing a plastic adhesive. *Surg.* 51 : 786, 1962.
- 5) Carton, C.A., Kessler, L.A., Seidenberg, B. and Hurwitt, E.S. : Experimental studies in the surgery of small blood vessels, IV Nonsuture anastomosis of arteries and veins using flanged ring prosthesis and plastic adhesive. *Surg. Forum.* 11 : 238, 1961.
- 6) Colledge, L. and Ballance, C. : The surgical treatment of paralysis of the vocal cord and of paralysis of the diaphragm. *Brit. med. Jour.* 1 : 553, & 1 : 609, 1927.
- 7) Dedo, H.H. : Electromyographic and visual evaluation of recurrent laryngeal nerve anastomosis in dogs. *Ann. Otol.* 80 : 664, 1971.
- 8) Doyle, P.J., Brummett, R.E. and Everts, E.C. : Results of surgical section and repair of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngoscope* 77 : 1246, 1967.
- 9) Fex, S. : Functioning remobilization of vocal cords in cats with permanent recurrent laryngeal nerve paresis. *Acta Otolaryng.* 69 : 294, 1970.
- 10) Frazier, C.H. : The treatment of paralysis of the recurrent laryngeal nerve by nerve anastomosis. *Ann. of Surg.* 79 : 161, 1921.
- 11) Gordon, J.H. and McCabe, B.F. : The effect of accurate neurorrhaphy on reinnervation and return of laryngeal function. *Laryngoscope* 78 : 236, 1968.
- 12) Haller, J.D., Kripke, D.C., Hosenak, S.S., Dee, R., Roberts, T., Rohman, M. and Goetz, R. H. : Long-term results of small vessel anastomoses with a ring technic. *Ann. of Surg.* 161 : 1 ; 67, 1965.
- 13) 橋本義雄 : 血管外科の実際と手術手技, 外科診療 5 : 544, 1964.
- 14) Healey, J. E., Clark, P. L., Gallagher, H. S., O'Neill, P. and Sheena, K. S. : Nonsuture repair of blood vessels. *Ann. of Surg.* 155 : 817, 1962.
- 15) Horsley, J. S. : Suture of the recurrent laryngeal nerve with report of a case. *Trans. South. Surg. Gynec. Assn.* 22 : 161, 1909.
- 16) 井口 潔, 草場 昭 : 小血管の吻合移植の手術手技, 外科治療 11 : 6 ; 659, 1964.
- 17) 稻生綱政 : 外科手術—医学における接着剤の応用一, 接着 6 : 605, 1962.
- 18) Khun, P. M. and Haguenaer, J. P. : Symposium of laryngeal transplants. Nov. 1970, Milano.
- 19) 木本誠二 : 血管縫合に就て, 臨床外科 6 : 1 ; 20, 1951.
- 20) Miehke, A., Küsel, H. J., Dal, R. H. and Schmidt, G. : Electro-physiologische Untersuchungen nach Reinnervation des Kehlkopfes durch Vagus-Recurrents-Plastik. *Arch. Klin. exper. Ohren-Nasen-und Kehlkopf heilk.* 188 : 668, 1967.
- 21) 御子紫幸男 : 小動脈吻合法の研究, 特に中山式細小血管吻合器による器械吻合法の検討, 日本外科学会雑誌 63 : 3 ; 538, 1966.
- 22) 村上 泰 : 機能的反回神経手術による呼吸性声門開大運動の可能性, 一統報 : 臨床応用への基礎的実験—気食 23 : 175, 1972.
- 23) 中山恒明, 他 : 中山式細小血管吻合器を使用しての血管吻合の実際とその臨床応用, 手術 16 : 675, 1962.
- 24) Ogura, J. H., Kawasaki, M., Uakenouchi, S. and Yagi, M. : Replantation and Transplantation of the canine larynx. *Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol.* 75 : 295, 1966.
- 25) Ohyama, M., Ueda, N., Harvey, J. E., Mogi,

- G. and Ogura, J.H. : Electrophysiologic study of reinnervated laryngeal motor units. *Laryngoscope* 82 : 237, 1972.
- 26) 佐藤文彦, 岡本康比古, 松井隆史, 鶴岡 隆, 竹之内智, 水越 治 : 声門の運動に関する実験的研究, *気食* 22 : 208, 1971.
- 27) Silver, C.E., Liebert, P.S. and Som, M.L. : Orthotopic transplantation of the dog larynx. *Surg. Forum* 17 : 466, 1966.
- 28) Silver, C.E., Liebert, P.S. and Som, M.L. : Autologous transplantation of the canine larynx. *Arch. Otolaryng.* 86 : 95, 1967.
- 29) Siribodhi, C., Sundmoker, W., Atkins, J.P. and Bonner, F.J. : Electromyographic studies of laryngeal paralysis and regeneration of laryngeal motor nerves in dogs. *Laryngoscope* 73 : 148, 1963.
- 30) Takenouchi, S., Ogura, J.H., Kawasaki, M. and Yagi, M. : Autogenous transplantation of the canine larynx. *Laryngoscope* 77 : 1644, 1967.
- 31) 竹之内智, 水越 治, 佐藤文彦, 松井隆史 : 有茎喉頭筋介つての喉頭移植に対する応用, *日本移植学会誌* 6 : 81, 1970.
- 32) 田辺達三 : 自家喉頭移植の喉頭 脈管学 10 : 4 ; 187, 1970.
- 33) Tashiro, T. : Experimental studies of the reinnervation of larynx after accurate neurotomy. *Laryngoscope* 82 : 225, 1972.
- 34) Work, W.P., Boles, R. : Larynx Replantation in the dog. *Arch. Otolaryng.* 82 : 401, 1965.
- 35) Yagi, M., Ogura, J.H., Kawasaki, M. and Takenouchi, S. : Physiological studies of the replanted canine larynx. *Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol.* 75 : 849, 1966.
- 36) 吉村敬三, 他 : 外科接着剤の研究 (第3報) 一血管外科領域における接着剤の応用一, *日本臨床* 21 : 563, 1963.

(原稿到着 : 昭和49年4月15日
別刷請求先 : 佐藤 文彦
〒602 京都市上京区河原町通広小路
京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室)