胸部・腹部大動脈血行再建術における ゼラチン処理人工血管の臨床使用経験

舟 波 誠 饗 場 正 宏 成 澤 隆 数 馬 博
田 中 弘 之 村 上 厚 文 山 田 眞 高 場 利 博
堀 豪 一* 山 本 登**

39 症例の胸部・腹部大動脈血行再建術に Gelseal knitted Dacron graft を臨床応用しその有用性について検討した。胸部大動脈瘤 (TAA) 10 例, 腹部大動脈瘤 (AAA) 19 例, 腸骨動脈領域疾患 (IAL) 10 例に Gelseal graft 直管 16 本, Y graft 23 本を用い血行再建術を施行した。人工血管壁の針通過, 吻合面の密着, 縦方向の伸展性などは良好で人工血管壁の漏血はみられなかった。さらに従来から用いていた knitted Dacron (Intervascular MICRON®) と Gelseal graft を非破裂性腹部大動脈瘤症例にて比較検討した。その結果, 出血量, 他家血輸血量, 血液生化学的検査, 血液凝固系検査で両群間に有意の変化は認められなかった。以上より従来の knitted Dacron graft と比較し, 手術手技的に良好な吻合操作性を有し, preclotting が不必要であり, 十分な抗漏血性を持ち, 臨床に十分使用できる優れた人工血管であることが示唆された。日心外会誌 24 巻 2 号: 95-100 (1995)

Keywords: ゼラチン処理人工血管, 胸部・腹部大動脈血行再建術, preclotting, 代用血管

Clinical Experience with a Gelatin Sealed Dacron Prosthesis

Makoto Funami, Masahiro Aiba, Takashi Narisawa, Hiroshi Kazuma, Hiroyuki Tanaka, Atsuhumi Murakami, Makoto Yamada, Toshihiro Takaba, Gouichi Hori* and Noboru Yamamoto** (Department of Surgery, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan and Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Fujigaoka Hospital Showa University*, Yokohama, Japan and Kikuna Memorial Hospital**, Yokohama, Japan)

A gelatin-sealed knitted Dacron graft which has zero-porosity at implantation and does not require preclotting preparation has been developed. Gelatin-sealed aortic grafts were implanted into 39 patients and vascular surgery reconstruction was performed for thoracic aortic aneurysm (TAA) in 10, abdominal aortic aneurysm (AAA) in 19, and arteriosclerosis obliterans (ASO) and other conditions in 10. A total of 39 bifurcated or straight grafts were inserted. The Gelseal Dacron graft had superior handling characteristics and biocompatibility in comparison to conventional graft. There was no measurable blood loss from the body of the sealed graft at the time of implantation. The gelatin-sealed Dacron graft ($n=10$) was compared with an Intervascular Micron® graft ($n=10$) implanted into the abdominal aorta. No problems were evident with regard to intraoperative bleeding, allogenic and autologous transfusion volume and blood parameters between the two groups. These results suggested that the Gelseal Dacron graft sealed with gelatin was a safe, zero-porosity implantable prosthesis for clinical use. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 24: 95-100 (1995)

Dacron graft は大血管から末梢血管に至る動脈血行再建術に広く応用されている。大口徑人工血管には woven Dacron が, また中口径人工血管には knitted Dacron が主に使用されており, 人工血管が持つおのおのの特性から選択されてきた。

人工血管の信頼性については臨床成績から確固たる実績が報告されているものの, 救命的な欠点と考えられる血液漏出については完全に解決されていない。また preclotting の方法もいまだ確実とはいえない。とくに体外循環などの heparin 使用下における大動脈置換時の出血制御には問題を残している。また血液漏出から発生する各種の合併症は術中から長期予後に関する成績に影響を与え

1993 年 8 月 31 日受付, 1994 年 5 月 30 日採用
昭和大学外科 〒142 東京都品川区旗の台 1-5-8

* 昭和大学藤が丘病院心臓血管外科

** 菊名記念病院

ていると考えられる。今回、胸部大動脈から腸骨動脈の血行再建術の臨床応用に gelatin で被覆された zero-porosity の knitted Dacron graft (Gelseal Triaxial®) を用い、その術中術後成績を検討した。さらに AAA 症例については従来から使用している人工血管と比較検討したので報告する。

対象と方法

1991 年 8 月から 1992 年 4 月までの 9 か月間に施行した人工血管置換術 39 症例を対象とした。疾患は真性胸部大動脈瘤 2 例 (遠位弓部 1 例, 下行 1 例), 胸部大動脈解離 7 例 (Stanford A 型 1 例, B 型 6 例), Marfan 症候群 1 例, AAA 19 例 (破裂 4 例, 非破裂 15 例), 大動脈・腸骨動脈領域の閉塞性動脈硬化症 (ASO) 8 例, 腸骨動脈瘤 1 例, 医

原性腸骨動脈解離 1 例であった。症例のうち破裂性 AAA の 4 例に緊急手術を施行した。年齢は 51 歳から 83 歳で平均 67.1 歳であった。性別は男性 32 例, 女性 7 例である (表 1)。

手術術式は全例に人工血管置換術を施行した。血行再建術に使用した Gelseal Triaxial® は, VASCUTEK 社製 Triaxial に gelatin を被覆した無孔性 (zero-porosity) 人工血管である。この人工血管は preclotting 操作が不要で, 血行再建術直前に生理食塩水に浸水させて使用した。TAA に対して直管 10 本の人工血管を使用し, AAA では Y 字型人工血管 19 本を, ASO には Y 字型人工血管 4 本を, その他の疾患には直管 6 本を用いた (表 2)。

血行再建術の補助手段として TAA の 4 例に全身 heparin 化を用いた完全体外循環を施行した。Centrifugal pump を用い, 左房脱血, 大腿動脈送血法で左心バイパスを行ったものは 6 症例あり, 大動脈遮断直前に全身 heparin 化を heparin 量 0.5 mg/kg で行い, その後は ACT 値 200 秒前後を目標値として heparin を追加投与した。非体外循環症例の AAA 19 例, ASO 8 例, 他 2 例においては初回 heparin 投与は 0.5 mg/kg で行い, ACT 値 150~200 秒前後を維持した。術中出血は JMS 社製の非洗浄式自己血回収装置で回収し, リザーバー内の 40 μ m フィルター通過後, 小型ロー

表 1 Gelseal Dacron graft 手術症例

対象: 39 症例			
性別: 男性 32 例 女性 7 例			
年齢: 51~83 歳 (平均 67.1 歳)			
疾患: 胸部大動脈瘤	真性	2	(1)
	10 解離性	7	(2)
	Marfan Synd.	1	
腹部大動脈瘤	19 破裂性	4	(1)
	非破裂	15	(1)
閉塞性動脈硬化症・他 10			

(): 死亡例

表 2 血行再建部位における補助手段および使用人工血管の形状

Method			Graft	(mm)	
TAA	ECC	4	Straight graft	30	2
				26	2
				24	2
				20	4
AAA		19	Y graft	20×10	3
				18×9	9
				16×8	6
				14×7	1
IAL		10	Straight graft	10	1
				8	5
			Y graft	16×8	1
				14×7	3

TAA: 胸部大動脈瘤, AAA: 腹部大動脈瘤, IAL: 腸骨動脈領域疾患, ECC: extracorporeal circulation

ラーポンプを用い体内に返血した。TAAの少数例では硫酸 protamin 中和後に洗浄式血液回収輸血装置を併用し同種輸血の削減をさらに試みた(表2)。

これらの症例に対して、人工血管吻合操作上の問題点、出血量・輸血量・術後合併症などについて検討を加えた。また非破裂性AAAを対象に Gelseal graft 使用の10症例(G群)と従来使用していた gelatin 処理なしの knitted Dacron graft (Intervascular MICRON®：有孔度 750 cc/cm²/min)を用いて施行したAAA手術10例(I群)とを比較検討した。検査項目は術前、術後第1日、3日、5日、1週、2週、3週目におけるHt値、Hb量、白血球数、血小板数、フィブリノーゲン値、GOT、GPT、総ビリルビン値、血中尿素窒素、血清クレアチニン、CRPである。得られた測定結果は平均値±標準偏差で示し、有意差検定には Wilcoxon 法にて行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1) 人工血管使用時の評価

人工血管の操作性は良好であった。人工血管壁厚に関しては従来の knitted Dacron 人工血管と比較してやや厚く、crimping が強い印象を受けるが縫合針の通過抵抗性はなく、刺入は容易であった。壁の柔軟性は woven graft に比較し良好で動脈壁吻合面の密着なども良く、吻合直後の血液漏出にかかわる壁のゆがみなども少ない。吻合部の針刺入点からの出血はなく、血管壁からの漏血も

まったくなかったが、ペアン鉗子で把持した部分から少量の漏血を認めた症例があった。39症例中、ヘパリン量 3 mg/kg で体外循環を施行した4例と少量の heparin を用いた遠心ポンプによる左心バイパスは6例あるが、いずれも人工血管壁からの出血は認められず術後の人工血管感染などの合併症も認められなかった。AAA症例における術後発熱の発生をみると、経過中の最高値は 37.6～38.4℃(平均 37.9℃)であり 37℃以上が3日以内で推移した症例が90%で異常な発熱と考えられる例はなかった。手術死亡は5例あるが全例原疾患の病態に関連したもので、人工血管に起因するものはなかった。現在術後16～24か月(19±4か月)の経過であるが生存34例全症例とも人工血管の閉塞や吻合部の狭窄、閉塞所見、拡張所見などは認めていない。また術後の血行再建部末梢側の下肢動脈における急性動脈塞栓、血栓症の発生や、ASOの症状の増悪などを招来した症例はない。

2) 疾患部位別による出血関連因子

TAA, AAA, IALのそれぞれの群における出血関連因子を表3に示した。TAA群の出血量、輸血量をみると体外循環使用症例は遠心ポンプ使用症例に比較して、いずれも多い。AAA症例では他家血輸血は平均 510 ml と少なく、無輸血手術例は6例(32%)であった(表3)。

3) 腹部大動脈瘤手術症例におけるG群とI群の比較

a) 術中出血量、同種血輸血量、ACT 最大値術中出血量はG群、I群はそれぞれ 958±792 ml、

表3 胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤、腸骨動脈領域疾患のそれぞれの群における ACT 最大値、術中出血量、他家血輸血量

		ACT _{max}	Blood loss	AL・B・T
TAA				
ECC	4	1,028±560	1,390±883	3,415±2,180
Centrifugal pump	6	271±19	1,029±672	1,963±769
AAA	19	255±94	1,044±698	510±670
IAL	10	211±22	304±231	106±224

TAA：胸部大動脈瘤、AAA：腹部大動脈瘤、IAL：腸骨動脈領域疾患、AL・B・T：allogenic blood transfusion、ECC：extracorporeal circulation、ACT：activated coagulation time.

897±531 ml, 同種血輸血量は 333±320 ml, 367±429 ml で有意差はなかった。ACT 最大値は G 群で 235±20 秒, I 群で 206±12 秒を示し他の因子同様に有意差はなかった。両群ともおのおの、無輸血例は 4 例ずつであった。

b) 術中術後の検査値の推移

Ht 値では G 群, I 群は術前値 40±2.3%, 36.5±3.5% から術後 3 日目には 33.7±4.3%, 31.3±4.0% に減少したが 3 週後には 36.8±4.3%, 34.0±4.4% に復した。Hb 量では G 群, I 群は術前値 13.4±1.0 g/dl, 12.0±1.0 g/dl から術後 3 日目には 11.2±1.6 g/dl, 10.4±1.3 g/dl の最低値を示した。両群間に有意差は認めなかった(図 1)。白血球数では G 群, I 群は術前値 7,100±1,534/μl, 7,230±1,052/μl から両群とも術後 1 日目に 12,080±5,230/μl, 13,690±5,768/μl と最高値となり G 群は 5 日目に 7,410±2,112/μl へ, I 群は 2 週目に 7,970±2,051/μl に下降したが全経過中、両群間に有意差は認めなかった(図 2)。CRP 値では G 群, I 群は術前値 0.3±0.4, 0.6±0.9 から術後 3 日目には 15.6±13.3, 21.0±15.0 に上昇し以後漸減し 21 日目に術前値に復した。両群間に有意差は認めなかった(図 3)。血小板数では G 群, I 群は術前値 $25.0 \times 10^4 \pm 7.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$, $22.5 \times 10^4 \pm 5.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ から G 群は 3 日目に最低値 $12.7 \times 10^4 \pm 6.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ へ, I 群は 1 日目に最低値 $13.5 \times 10^4 \pm 4.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ となった。しかし両群とも 7 日目には前値に復し、

図 1 I 群と G 群における Ht 値, Hb 量の術前後の推移

○□ : G group, ●■ : I group

14 日目には G 群は前値の 150% へ, I 群は 205% へ上昇し以後は漸減した。両群間に有意差は認めなかった(図 4)。フィブリノーゲンでは G 群, I 群は術前値 326±95 mg/dl, 310±63 mg/dl で G 群は 5 日目に最高値 581 mg/dl へ, I 群は 3 日目に 469 mg/dl を示した。両群間に有意差は認めなかった(図 5)。血清総ビリルビン値では G 群, I 群は術前値 0.98±0.6 mg/dl, 0.87±0.28 mg/dl で G 群は 1 日目に最高値 1.5±0.7 mg/dl へ, I 群は 5 日目に 1.36±0.43 mg/dl へ上昇後漸減した。両群間に有意差は認めなかった。BUN 値では G 群, I

図 2 I 群と G 群における白血球数の術前後の推移

○ : G group, ● : I group

図 3 I 群と G 群における CRP の術前後の推移

○ : G group, ● : I group

図 4 I 群と G 群における血小板数の術前後の推移

○ : G group, ● : I group

図5 I群とG群における fibrinogen の術前後の推移
○：G group, ●：I group

群は術後5日目に 22.6 ± 18 mg/dl, 22.1 ± 14.0 mg/dl に上昇し以後漸減した。両群間に有意差は認めなかった。血清クレアチニン値は両群とも1日目に最高値 1.4 ± 0.5 mg/dl となり以後漸減した。両群間に有意差は認めなかった。GOT, GPT 値は2週目にG群で 58 ± 92 IU/l, 76 ± 81 IU/l, I群は 16.8 ± 8.5 IU/l, 19.1 ± 10.4 IU/l と有意差 ($p < 0.05$) を認めた。

考 察

Dacron graft は線維の編織形式代用血管として血行再建術の基本的条件を満足する材料として認識されている。Woven 構造の人工血管は低有孔性であり、経年変化に対する耐久性、機械的強度、漏血の減少化などの安全性においては改善されている^{1,2)}。しかし平織りのため人工血管移植初期の新生内膜形成が不良、線維間への組織の入込みが不十分などの特質を有している。一方, knitted Dacron に代表される中有孔性人工血管は新生内膜形成の安定化が良好で迅速であるなど生体適合性は優れ、縫合手技上の操作性も良好であるが、血管壁からの漏血が多い欠点を有する。今回の症例でも、その操作性は問題なく³⁾、リークテストでの人工血管からの漏れはほとんどみられなかった。

手術では血液漏出を防止するため、preclotting 操作が必要となる。この際、問題となる点は人工血管が汚染される危険性の増大、個体差から招来される不完全な preclotting 効果、長時間体外循環使用時などの術中 heparin 化血との長期接触に

よる出血の増大、preclotting 操作に要する手術時間の延長、術後の血栓溶解剤使用が制限されるなど多くの検討すべき要素が残されている。これらの問題点を回避すべく、collagen や albumin, gelatin などであらかじめ人工血管を被覆する方法が開発され⁴⁻⁸⁾、各種人工血管が本邦でも多数臨床使用されている⁹⁾。今回の使用経験では heparin 化体外循環下においても血管壁からの漏血はまったくなく、針刺入点などからの漏血も少なかった。

ヨーロッパ各国および本邦でも Gelseal Dacron graft を用いた多数の血行再建術が報告されつつある¹⁰⁻¹²⁾。Gelseal Dacron graft は三軸構造を有する有孔度 $750 \text{ ml/cm}^2/\text{min}$ の knitted Dacron にウシ gelatin で被覆した zero-porosity の人工血管である。Gelatin はすでに plasma expander (Hemaccel[®]) として安全性は認められている¹²⁾。出血に関しては、体外循環を使用した症例や術後の血栓溶解剤の投与例においても血管壁からの出血はないとの報告があり^{3,11)}、Drury ら¹²⁾ は Y 字型人工血管を使用した血行再建術において 100 例中 74% が無輸血症例であった良好な成績を示している。今回の検討からは、AAA 手術における G 群と I 群の比較で両群とも無輸血例は 40% で差はなく、非洗浄式自己血回収法を用いた影響は出血・輸血関連因子の分析で差は認められなかった。これは対象とした2種の人工血管に関しては漏血性因子では問題がないことを示しているが個々の症例をみると、G 群症例で吻合部出血は少ない印象が得られた。また異種タンパク質の反応による術後の炎症性反応の変化についても、動物実験で体内移植後 5~10 日には gelatin の消失を認めており、その残留が問題になることは少ないと指摘している¹³⁾。光顕・電顕による組織学的所見では予期された仮性内膜の形成異常などはなく¹³⁾、CRP や α -1-acid glycoprotein などの血液検査でも変化は微量で人工血管周囲の局所の炎症反応は予想外に少なく、その安全性が報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。われわれの AAA 症例では 37°C の微熱が 3 日程度続いた後は発熱のみられない症例がほとんどで、血液検査においては一時的に肝機能障害を認めた 2 症例があったが特別な炎症反応の亢進を起こした症例はなく本人工血管と発熱の発生

に関する因果関係は証明されなかった。一方、長期の開存率についての臨床報告も多く¹⁷⁾、Reid¹⁵⁾は100例の血行再建術における57か月の観察で99%の開存を報告している。しかし、これらの報告は腸骨動脈レベルまでの検討が主体であり、より末梢での開存性については研究段階である¹⁸⁾。今回の血行再建例は平均19か月と短期間の観察例であり短期間の開存性については問題がないと考えるが、より長期的な予後については今後の検討課題である。また胸部大動脈レベルに本血管を使用した場合、拡張性変化、Dacronの劣化が懸念されるところであるが¹⁹⁾、人工血管の素材と構造は従来と異なり長期的予後については今後の問題と考えられる。

結 論

1) Gelseal 人工血管を39例の動脈血行再建術に用いた。

2) 人工血管壁からの漏血は認めず、吻合部の血管壁の密着性は良好で術後の血液凝固系異常は少なく、早期の感染等も認めなかった。

3) 従来の knitted Dacron graft (Intervascular MICRON[®]) と比較し、手術手技的に良好な吻合操作性を有し、preclotting が不必要であり、十分な抗漏血性効果を持っていることから臨床に十分使用できる優れた人工血管であることが示唆された。

文 献

- 1) 孟 真, 野一色泰晴, 安達隆二ほか: 代用血管の種類・特色・使用法. 外科治療 **47**: 504-509, 1992.
- 2) 野一色泰晴: 人工血管の病態生理. 医学のあゆみ **134**: 682-686, 1985.
- 3) 安達秀雄, 横手祐二, 許 俊鋭ほか: ゼラチン処理人工血管の臨床応用とその遠隔成績. 人工臓器 **20**: 544-549, 1991.
- 4) Cooley, D. A., Romagnoli, A., Milan, J. D., et al.: A method of preparing woven Dacron aortic grafts to prevent interstitial hemorrhage. Cardiac. Dis. Bull. Tex. Heart Inst. **8**: 48-52, 1981.
- 5) Jonas, R. A., Ziemer, G., Schoen F. J., et al.: A new sealant for knitted Dacron prostheses:

- Minimally cross-linked gelatin. J. Vasc. Surg. **7**: 414-419, 1988.
- 6) Stegmann, Th. A., Haverich, A. and Borst, H. G.: Clinical experience with a new collagen-coated Dacron double-velour prosthesis. Thorac. Cardiovasc. Surg. **34**: 54-56, 1986.
- 7) 佐久間まこと, 西部俊哉, 垣野 匡ほか: 新しい人工血管の開発. 脈管学 **32**: 209-214, 1992.
- 8) 矢野 孝, 池澤輝男, 桜井垣久ほか: 腹部大動脈におけるアルプミンコート・人口血管の有用性. 脈管学 **33**: 121-127, 1993.
- 9) 牧 真一, 橋本明政, 平山統一ほか: 高純度コラーゲン被覆人工血管の臨床使用例の検討. 人工臓器 **21**: 1295-1298, 1992.
- 10) 安達秀雄, 井野隆史, 井手博文ほか: プレクロッティング不要なゼラチン処理人工血管による上行・弓部大動脈置換術. 胸部外科 **46**: 586-589, 1993.
- 11) 土田弘毅, 橋本明政, 大越隆文ほか: ゼラチン被覆人工血管の臨床使用例の検討. 人工臓器 **19**: 1444-1448, 1990.
- 12) Drury, J. K., Asthon, T. R., Cunningham, J. D., et al.: Experimental and clinical experience with a gelatin impregnated Dacron prosthesis. Ann. Vasc. Surg. **1**: 542-547, 1987.
- 13) Sottiurai, V. S., Sue, S. L., Rau, D. J., et al.: Comparative analysis of pseudointim a biogenesis in Gelseal coated Dacron knitted graft versus crimped and noncrimped graft. J. Cardiovasc. Surg. **30**: 902-909, 1989.
- 14) Vohra, R., Drury, J. K., Shapiro, D., et al.: Sealed versus unsealed knitted Dacron prostheses: A comparison of the acute phase protein response. Ann. Vasc. Surg. **1**: 548-551, 1987.
- 15) Reid, D. B. and Pollock, J. G.: A prospective study of 100 gelatin-sealed aortic grafts. Ann. Vasc. Surg. **5**: 320-324, 1991.
- 16) Barber, G., Bouchard, A., Cole, C. W., et al.: Immunologic response to collagen-impregnated vascular grafts: A randomized prospective study. J. Vasc. Surg. **12**: 741-746, 1990.
- 17) Balzer, K., Werner, H. H., Adamek, L., et al.: Results after implantation of gelatin-impregnated bifurcated grafts. Thorac. Cardiovasc. Surg. **36**: 351-355, 1988.
- 18) Anderson, J. S., Price, T. M., Hanson, S. R. et al.: *In vitro* endothelialization of small-caliber vascular grafts. Surgery **101**: 577-586, 1987.
- 19) Nunn, D. B., Carter, M. M., Donohue, M. T., et al.: Prospective dilation of knitted Dacron aortic bifurcation graft. J. Vasc. Surg. **12**: 291-297, 1990.