

Implantable doppler miniprobe に関する基礎的検討

名古屋大学医学部第2外科, アロカ[®]研究所*, グンゼ[®]開発事業部**

金子 哲也 中尾 昭公 田淵 幸人*
松中 敏行* 大井 重夫** 高木 弘

血管合併切除再建を伴う胆道膵癌手術における血管吻合部開存性の適確な把握のため, implantable doppler miniprobe による血流モニターを考案した. 方法は吸収性ポリグルコール酸 (以下, PGA) フェルトで幅2mm の極小 probe を目的の血管にフィブリン糊で固定するもので, 臨床応用に向け基礎的検討を行った. 生体適合実験では雑種成犬に dummy probe を用い前述の方法で大動脈, 下大静脈に固定し組織所見, probe の抜去状況につき 1, 2, 3, 4, 6 週で犠牲死させ検討した. 2 週以内では固定は良好であったが抜去は困難であった. 4 週以降で抜去可能で PGA フェルトの50%以上は吸収され6 週では自然抜去した例もあり PGA フェルトの大半が吸収されていた. 血流検出実験では動脈は直径2mm 以上で検出可能で, 検出最大流速は sampling point と血管径に規定された. 下大静脈, 門脈の流速も検出可能であった. 今回の実験結果より臨床応用の可能性が示唆された.

Key words: implantable doppler miniprobe, pancreatobiliary surgery, portal vein resection and construction, hepatic artery resection and construction, flow monitoring

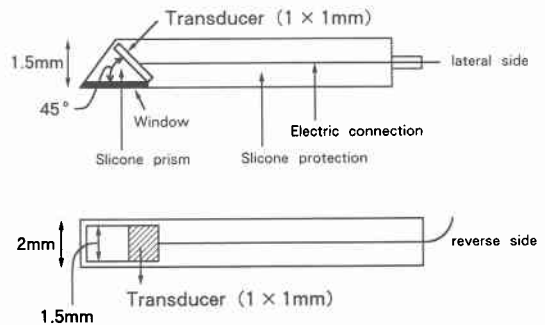
目 的

近年の画像診断の進歩にもかかわらず, 胆道膵癌においては依然, 進行癌がその大半を占める. これらに対する積極的な拡大手術に伴い, 門脈, 肝動脈などの主要血管合併切除, 再建を要する症例が増加している. しかし術後早期での血管吻合部開存性の確認には種々の制約をうけ, 適確な把握は困難である. そこで術後一定期間, 体内に非常に小さい ultrasonic doppler probe を植え込み血管吻合部の血流をモニターしその後, 抜去する方法を考案した. 今回, implantable doppler miniprobe による血流モニターの臨床応用に向け基礎的検討を行ったので報告する.

方 法

開発された implantable doppler miniprobe の構造は1mm×1mm, 5-MHz, piezoelectric transducer が直径2mm のシリコン性 catheter の先端に45°の角度で固定されたものである (Fig. 1). Pulse repetition frequency 4.2KHz pulse duration 2.0 μ sec であり sampling point は0mm~16mm まで1mm ごとに sample 幅は0mm~11mm まで1mm ごとに調節できる. Sampling 部位の doppler 信号は fast fourier

Fig. 1 Structure of implantable doppler miniprobe

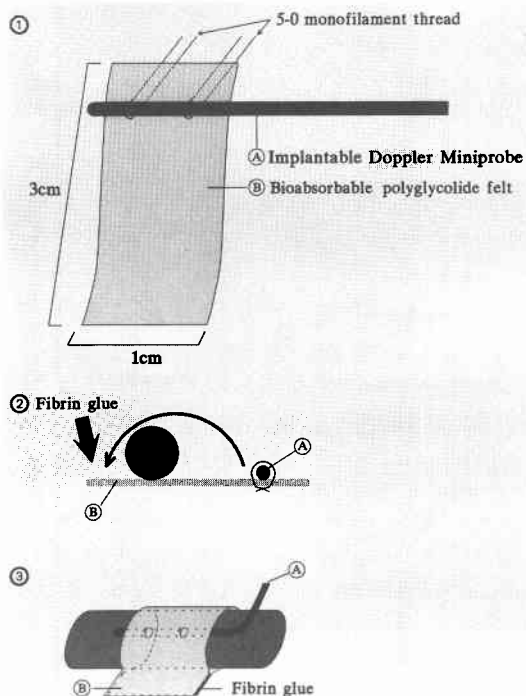


Pulse repetition frequency	4.2 kHz
Pulse duration	2.0 μ sec
Sampling depth	0~16 mm
Sampling width	0~11 mm

transform により周波数解析を行った. この implantable doppler miniprobe と記録システムに関してアロカ[®]研究所の技術協力によった. 血管への固定方法は目的とする血管に合わせ処理した厚さ0.3mm の吸収性ポリグルコール酸フェルト (ネオパール[®], グンゼ株式会社, 以下 PGA フェルトと略す) に probe を5-0吸収性モノフィラメント糸で2針固定後, 血管に巻き付

<1995年1月11日受理>別刷請求先: 金子 哲也
〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部
第2外科

Fig. 2 Schema of fixation method of implantable doppler miniprobe



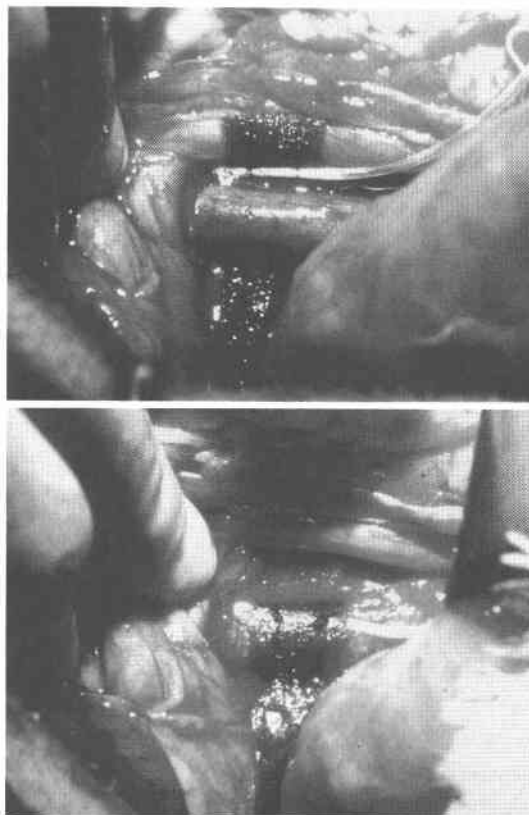
けフィブリン糊で固定するものである (Fig. 2)。この方法の妥当性を評価するためまず第一歩として生体適合実験、血流検出実験を行った。

1. 生体適合実験

a. 実験動物：体重10kg～18kgの雑種成犬を使用した。術前24時間の絶食後、ketamine 6mg/kgを筋注、thiopental 10mg/kgを静注し入眠させた後、気管内挿管し従量式レスピレーターに接続した。呼吸は1回換気量20ml/kg、呼吸回数12～15回/min、room air下で調節呼吸を行った。輸液は乳酸加リンゲル液で20ml/kg/hour前後の速度で調節した。

b. 実験方法：開腹後、腹部大動脈(以下、Aortaと略記)と下大静脈(以下、IVCと略記)を露出しtapingする。実験のprobeと外見上、同一のdummy probeを前述の方法にて、1cm×3cmのPGAフェルトに固定後aortaとIVCに固定した(Fig. 3)。その後、1, 2, 3, 4, 6週目に犠牲死させprobeの固定状況、抜去の具合につき検討するとともにprobeを固定したAorta, IVCを切除し組織所見につきhematoxylin-eosin染色にて検討した。各週ごとに3頭、計15頭につき行った。

Fig. 3 Photograph of dummy probe fixation to the inferior vena cava of dog



2. 血流検出実験：Aortaから右大腿動脈に沿って直径9mm, 5mm, 3mm, 2mm, 1mmの部位でimplantable doppler miniprobeを用い、血管長軸方向に平行にprobeを接触させ、ズレのないことを確認し、血流を測定した。IVC、門脈の血流も測定した。測定条件はsample point 2mm, sample幅7mmに設定して施行した。記録はsweep速度を2.5cm/secまたは5cm/secに設定して行った。10頭につき施行しその平均値を算出した。

結 果

1. 生体適合実験

a. probeの固定状況、抜去の具合：固定後2週まではprobeの固定状況は良好であったが、逆に抜去は困難であった(Fig. 4)。無理してprobeを引っ張るとprobeが切れてしまい先端部が体内に遺残する例もあった。固定後3週目では1頭では抵抗なく抜去可能であったが残り2頭では抜去は困難であった。4週目

Fig. 4 The aorta and the inferior vena cava of a sacrificed dog. In 2 weeks after implantation, the dummy probes could not be removed.

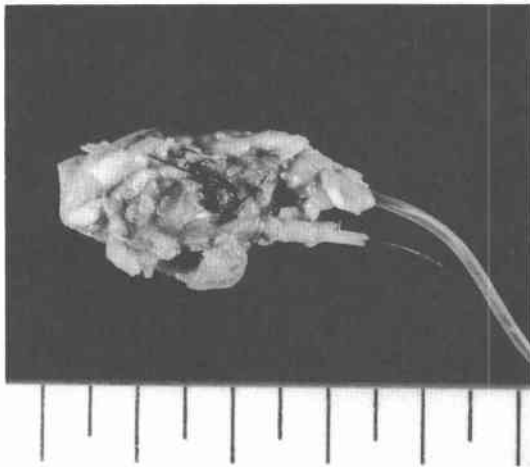
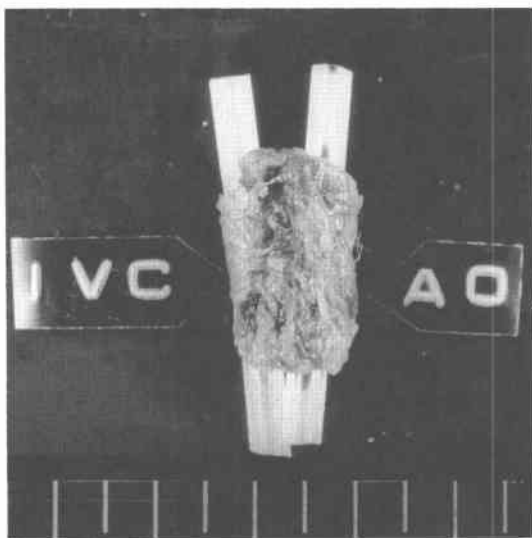


Fig. 5 The aorta and the inferior vena cava of a sacrificed dog. In 6 weeks after implantation, the dummy probes were easily removed. AO: Aorta, IVC: Inferior Vena Cava



では2頭は probe の抜去は容易であったが1頭では困難であった。6週目では2頭では probe の抜去は容易であり (Fig. 5), 1頭では probe は血管よりはずれ、腹腔内に遊離していた (Table 1)。

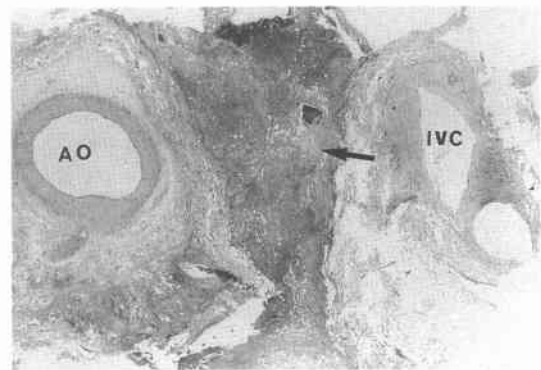
b. 組織所見: 1, 2週目では血管外膜に fibroblast, 炎症性細胞浸潤を認めた。また PGA フェルトの

Table 1 Probe fixation and removability

Weeks after Implantation	Removability		Fixation	
	Difficult	Easy	Fixed	Isolated
1w (n=3)	3	0	3	0
2w (n=3)	3	0	3	0
3w (n=3)	2	1	3	0
4w (n=3)	1	2	3	0
6w (n=3)	0	3	2	1

Fig. 6 Loupe photograph of the aorta and the inferior vena cava of a sacrificed dog. At the 2nd week, bioabsorbable polyglycoride felt was not absorbed (arrow). (Hematoxylin-eosin stain, $\times 2.5$)

AO: Aorta, IVC: Inferior Vena Cava



吸収も不十分であった。3週目より PGA フェルトが吸収されはじめ、4週目で約50%吸収され (Fig. 7), 6週目ではほとんど吸収され (Fig. 8), 炎症性細胞浸潤も消退していた。

2. 血流検出実験

a. 動脈: 外径2mmの動脈まではすべて血流の検出は可能であった。大きい駆出波に続き小さい逆流波、小さい駆出波から形成される3層波からなる。外径1mmの動脈は2頭で検出可能であったが、残り8頭では検出不可能であった。外来9mmで最大流速 (以下, V_{max} と略記) が10頭平均で 44.9 ± 13.4 cm/sec, 5mmで 55.8 ± 22.4 cm/sec, 3mmで 68.9 ± 17.7 cm/sec, 2mmで 56.8 ± 24.1 cm/secであった。外径1mmで34 cm/secであった (Fig. 9a, b)。

b. IVC: IVCはレスピレーターに伴う呼吸性変化を認め、吸気時の右房に向かう流入波と呼期時に小さな逆流波を認めた。吸気時の流入波 V_{max} の平均値は

Fig. 7 Loupe photograph of the aorta and the inferior vena cava of a sacrificed dog. At the 4th week, more than 50% of bioabsorbable polyglycoride felt was absorbed (arrow). (Hematoxylin-eosin stain, $\times 2.5$)
AO: Aorta, IVC: Inferior Vena Cava

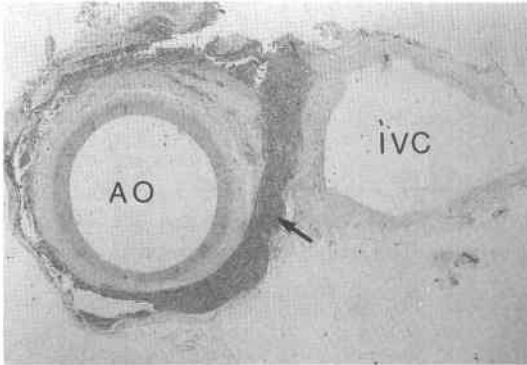
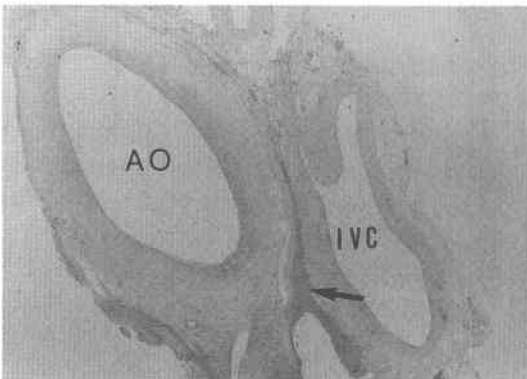


Fig. 8 Loupe photograph of the aorta and the inferior vena cava of a sacrificed dog. In 6 weeks, almost all bioabsorbable polyglycoride felt was absorbed (arrow). (Hematoxylin-eosin stain, $\times 2.5$)
AO: Aorta, IVC: Inferior Vena Cava



21.9 ± 5.6 cm/sec, 逆流波の Vmax の平均値は 10 ± 4.2 cm/sec であった。レスピレーターをとめた無呼吸状態では拍動性変化を伴う鋸歯状の右房への流入波を認めた (Fig. 10a, b).

c. 門脈: 門脈はレスピレーターに伴う呼吸性変化を認め、Vmax の平均値は 46.5 ± 23.4 cm/sec であった。レスピレーターを停止した無呼吸状態では定常流であった (Fig. 11a, b).

Fig. 9a Pulsed doppler of the aorta (9mm in diameter) showed triphasic form. Maximum flow velocity was 47cm/sec.

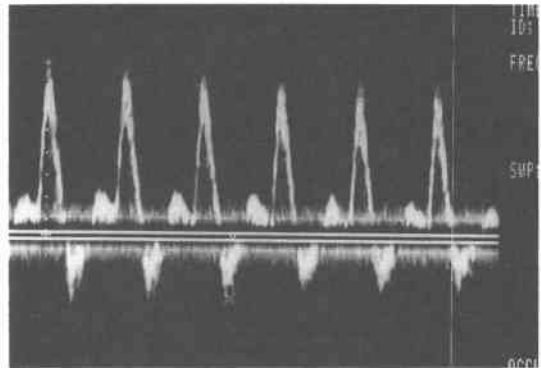


Fig. 9b Pulsed doppler of the femoral artery (3 mm in diameter). Maximum flow velocity was 63 cm/sec.

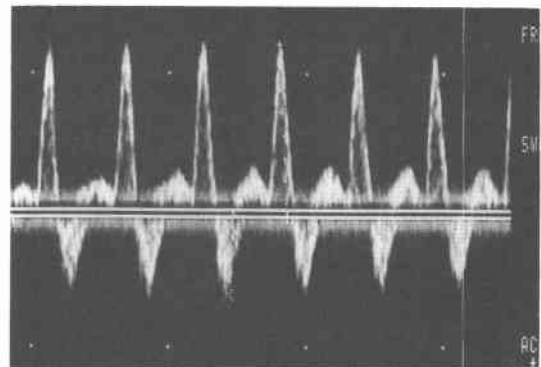


Fig. 10a Pulsed doppler of the inferior vena cava. At inspiration, the flow wave to the right atrium was recorded. Maximum flow velocity was 25cm/sec. At expiration, the reversed flow wave was recorded.

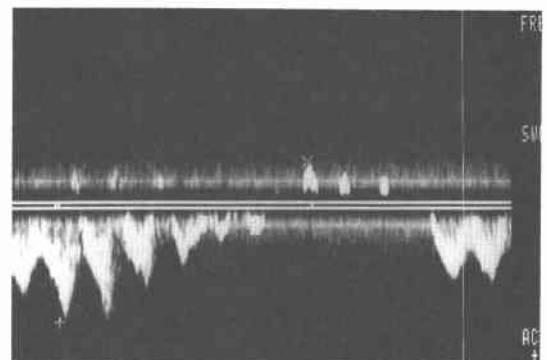


Fig. 10b At apnea, a saw shape doppler wave with change of pulsation. Maximum flow velocity was 11cm/sec.

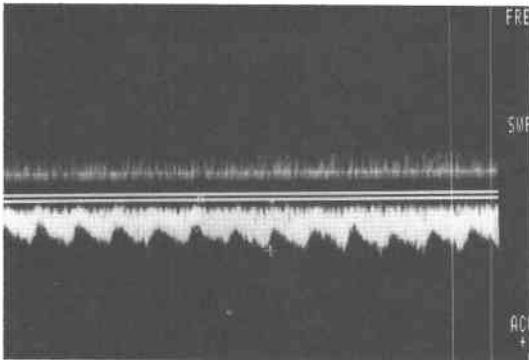


Fig. 11a Pulsed doppler of the portal vein. The flow wave with respiratory change was observed. Maximum flow velocity was 74cm/sec.

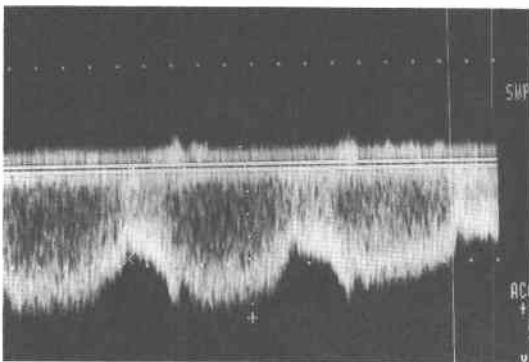
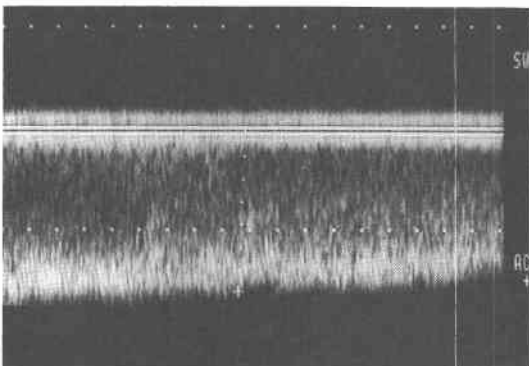


Fig. 11b At apnea, the constant flow wave was observed. Flow velocity was 77cm/sec.



考 察

胆道膵癌は、その解剖学的位置関係より容易に門脈、

肝動脈などの主要血管へ浸潤をきたしやすい¹⁾。これら進行癌に対し門脈鬱血や肝阻血などを回避するため抗血栓性カテーテルを用い腸間膜静脈血を大腿静脈を介し体循環へバイパスしたり、肝円索中の臍静脈を介して肝内門脈へバイパスするなどの工夫をし、血管合併切除再建が施行可能となってきた²⁾³⁾。特に我が国においては胆道膵癌に対し血管合併切除を含めた積極的な拡大手術により根治性を高めていこうとする報告が多い^{4)~7)}。水本⁸⁾による第18回日本胆道外科研究会アンケート調査による報告によると、胆道癌切除例4,917例中血管合併切除例が234例(4.8%)であり内、門脈切除単独が132例(2.7%)、肝動脈切除単独が66例(1.3%)、門脈、肝動脈同時切除が36例(0.7%)であった。またこれらに対する手術死亡率は17.5%と報告されており、その安全性に関してはいまだ確率されたものとはいい難い。しかし、術後早期での血管吻合部開存性の確認には創部やドレーン、さらには患者の呼吸停止も十分できないなどの制約があり、体外式dopplerなどによるモニターも十分とは言えず、血中GOT, GPT, LDHなどの血中酵素の変動を追うことで間接的に吻合部の状況を認識しているのが現状である。

一方、超音波先端技術の進歩により極めて小さいultrasonic doppler probeが開発されるに至った。前述の方法で血管吻合部の末梢側にdoppler probeを留置し、術後一定期間血流状況をモニターし、その後probeを抜去する方法を考え、その可能性につき、今回、基礎的検討を加えた。もしこの方法は可能となれば、超音波の特徴であるreal-time性を生かすことにより経時的に血管吻合部の状況につきモニターすることが可能となる。すでに循環器領域ではimplantable doppler miniprobeを用い虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス手術の評価に用いられている。目的とする血管への固定方法は2種類の報告^{9)~11)}がなされている。1つはprobeを血管の長軸方向に固定し直接血管外膜に縫い付ける方法⁹⁾で1つはprobeを血管長軸方向と垂直に固定し4本のsilicon brimで血管をまたぎ、心膜に固定するものである¹⁰⁾¹¹⁾。またprobeの大きさも前者で4mm、後方で5mmであった。いずれの方法も血管への固定法などにつき安全性、安定性などの面で十分とはいえない。

今回、筆者らはtransducerを1mm×1mm、probeの外径を2mmと細径化し固定方法もPGAフェルトを用いる方法とした。PGAフェルトは分子量10万のポリ

グルコール酸ホモポリマーからなり、線径20 μm の線維がランダムな方向に絡み合っている。PGA フェルトは水のある環境で加水分解し生体内では3か月で吸収され強度の半減は3週間でおきることが確かめられており¹²⁾、呼吸器外科領域で臨床的に用いられている生体吸収材料¹³⁾である。生体適合実験の結果からは固定後4週でほぼ抜去可能で6週で完全に抜去可能であると考えられた。実際の臨床例では術後4週までモニターできれば十分であるので、この方法でよいと思われた。しかし、術後2週間以内では抜去が困難である点は逆に欠点ともいえるため、現在PGA フェルトをさらに薄くし probe の固定糸もさらに細くすることで、より早期の抜去を可能とすべく検討している。血流検出実験では直径2mmの動脈までは完全に検出可能であり、また門脈、IVCの流速も検出可能であった。以上の結果より実際の胆道膵癌における血管合併切除、再建として行われる可能性の高い肝動脈、門脈のモニターは可能と思われた。ただ静脈系の場合、流速が5cm/sec以下のような低流速の場合S/N比が小さくなり検出が困難となる。また動脈においてVmaxが直径により変化することは次のように考えられる。

すなわち生体内では動脈レベルでは血管抵抗はほぼ0に等しく¹⁴⁾、血管内の流速分布と sampling point との関係より直径3mmの動脈で測定値のVmaxが最大となったものと考えられた (Fig. 12)。

次に、今回使用した probe で測定された流速値の妥当性について述べる。超音波 beam 方向の流速成分を

装置は測定しているため、血管に沿う方向に直すため $1/\cos(45^\circ)$ を掛ける。この際、超音波 beam の入射角度が血流に対し 45° で交わっているかどうかが問題となる。今回の血流検出実験においては、測定時に血管長軸に平行に probe が接触していることを測定時に確認しているため、今回測定された流速値は妥当であると考えられる。

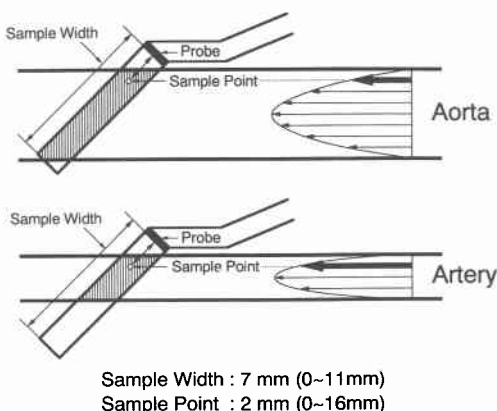
今回の実験結果より著者らの方法により implantable doppler miniprobe の臨床応用の可能性が示唆された。今後、門脈、肝動脈の切除再建後 probe を留置し血流モニターの状況をより臨床に近い形で行うとともに、前述したごとく、より早期での抜去が可能となるべく検討していく予定である。

本研究は平成5年度、厚生省がん研究助成金の援助を受けた。

文 献

- 1) 幕内雅敏, 尾崎秀雄, 高山忠利ほか: 外科療法一胆道癌の基本術式と新しい外科手術. 森山紀之, 末柄恵一編. 図説臨床癌シリーズ. 膵癌・胆道癌. メジカルビュー社, 東京, 1988, p133-141
- 2) Nakao A, Nonami T, Harada A et al: Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. *Surgery* 108: 913-918, 1990
- 3) 中尾昭公, 金子哲也, 井上総一郎ほか: 門脈, 肝動脈に浸潤した胆道癌の手術. *手術* 48: 321-325, 1994
- 4) 中尾昭公, 高木 弘: 胆道系悪性腫瘍に対する門脈合併切除. *胆と膵* 8: 57-62, 1987
- 5) Tashiro S, Uchino R, Hiraoka T et al: Surgical indication and significance of portal vein resection in biliary and pancreatic cancer. *Surgery* 109: 481-487, 1991
- 6) Mimura T, Takakura N, Kim H et al: Block resection of the hepatoduodenal ligament for carcinoma of the bile duct and gallbladder. *Hepatogastroenterology* 38: 561-567, 1991
- 7) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al: Hepatopancreatododenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Hepatogastroenterology* 38: 170-175, 1991
- 8) 水本龍二, 小倉嘉文, 松田信介ほか: 胆道癌の治療成績一進行癌に対する拡大手術を中心として (アンケート集計結果から). *胆と膵* 11: 869-882, 1990
- 9) Payen D, Bousseau D, Laborde F et al: Comparison of perioperative and postoperative phasic blood flow in aortocoronary venous bypass grafts by means of pulsed doppler

Fig. 12 Maximum flow velocity of pulse doppler recording depended upon the relation between sampling point and flow distribution in caliber of the artery.



- echocardiography with implantable micro-probes. *Circulation* 74 : 61—67, 1986
- 10) Takayama T, Suma H, Wanibuchi Y et al: Physiological and pharmacological responses of arterial graft flow after coronary artery bypass grafting measured with an implantable ultrasonic doppler miniprobe. *Circulation* 86 : 217—223, 1992
- 11) Takayama T, Suma S, Wanibuchi Y et al: Doppler miniprobe to measure arterial graft flow in coronary artery bypass grafting. *Ann Thrac Surg* 52 : 322—324, 1991
- 12) 中村達雄, 渡部 智, 清水慶彦ほか: ポリグリコール酸 (PGA) 不織布製生体内吸収性プレジェットの胸部外科手術への臨床成績について. *人工臓器* 18 : 101—104, 1989
- 13) 中村達雄, 清水慶彦, 水野 浩ほか: 生体内吸収性PGAシートの縫合補強材人工胸膜としての臨床応用. *日胸外会誌* 40 : 1828—1831, 1992
- 14) 真島英信: *生理学*. 文光堂, 東京, 1978, p393—432

An Experimental Study on Implantable Doppler Miniprobe

Tetsuya Kaneko, Akimasa Nakao, Yukito Tabuchi*, Toshiyuki Matsunaka*,
Shigeo Ohi** and Hiroshi Takagi

Department of Surgery II, Faculty of Medicine, Nagoya University

*Research Institute, Aloka Co. Ltd

**Department of Developmental Work, Gunze Co. Ltd.

In pancreatobiliary surgery, radical operations with combined resection of the hepatic artery and/or portal vein are sometimes performed. In order to monitor the patency of anastomosis of the vessels, an implantable Doppler miniprobe was developed. Doppler miniprobe fixation to the vessels with bioabsorbable polyglycoride (PGA) felt was devised, and an experimental study to examine this method was performed. First, bioadaptation of the bioabsorbable PGA felt and dummy probes to the aorta and the inferior vena cava was studied for six weeks. Then we attempted to detect the flow velocity of the artery, portal vein and inferior vena cava. Results of the first study were as follows. In two weeks, the PGA felt was not absorbed and the dummy probes could not be removed. After four weeks, more than 50% of the PGA felt was absorbed, and the dummy probes could be removed easily. Results of the second study were as follows. The flow could be detected clearly in arteries up to 2 mm in diameter. Recording of the maximum flow velocity depended upon the sampling point and the diameter of the vessels. Flow of the portal vein and the inferior vena cava could also be detected. According to the results of this experimental study, the possibility of implantable Doppler monitoring of reconstructed major vessels in pancreatobiliary carcinoma was verified.

Reprint requests: Tetsuya Kaneko Department of Surgery II, Faculty of Medicine, Nagoya University
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466 JAPAN