

①

脳動脈瘤 wrapping に関する

実験的組織学的検討

— 特に Bemsheet® wrapping の

有用性に関する走査電顕学的検討 —

弘前大学大学院医学研究科

外科系脳神経外科学専攻

清水 俊夫

目 次

I .	はじめに1
II .	我々の施設における 脳動脈瘤 wrapping 臨床例の検討	..2
III .	Wrapping に関する動物実験学的検討	..6
1 .	<u>実験 1</u> 脳動脈瘤 wrapping 直後超急性期に おける耐圧実験	
(1)	実験方法および材料7
(2)	結 果10
2 .	<u>実験 2</u> Wrapping 材質に関する組織学的 走査電顕的所見	
(1)	実験方法および材料11
(2)	結 果13
IV .	考 察20
V .	ま と め31
VI .	文 献34

I. はじめに

現在、脳動脈瘤に対する治療法は、動脈瘤柄部に対するclippingが最も確実かつ安全な方法として広く行われている。しかし、脳動脈瘤の形態や部位によってはclippingが困難なために、止むなくwrappingやcoatingが単独であるいはclippingとの併用で選択される事が少なくない(9, 10, 12-14, 16, 27-30, 32, 36, 37, 41-43)。しかしながらwrapping材質に関しては、最近gauze使用によるgranuloma発生の相次ぐ報告例(2, 3, 19)、muscle、duraなどの使用後の消失によるwrapping材質としての不確実性(10-12, 29, 36, 37)など、あるいはcoating物質による神経毒性、血管毒性(4-6, 11, 20, 26, 38, 44, 45)など、当初多くの問題が見逃されていた事に反省が求められている。

一方我々の施設では、近來wrapping材質としてBemsheet® (Bemlyse:Asahi-Kasei Co., Ltd.製造、Kawamoto-Hotai Co.,Ltd. 販売)を

使用しているが、Bemsheet[®]を含めて wrapping 材質の基礎的研究に関する知見は未だ少なく、特に wrapping 直後の超急性期血管壁補強材としての効用や強度なども緊要に検討を要する問題と思われる^{33, 47)}。そこでこれらを明らかにすべく、我々の施設での wrapping 施行例の分析、補強材としての超急性期耐圧実験や、走査電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope, 以下 SEM) 学的立体構造上からの組織学的検討を試みた。

また、Bemsheet[®]の構成素材であるセルロースを素材とし、現在我々の施設で開発中である新しい coating 材質“液状セルロース”(liquid cellulose、以下 LCL)¹⁵⁾についても実験、検討を加えた。

II. 我々の施設における

脳動脈瘤 wrapping 臨床例の検討

(1) 対象および方法

1973年1月から1990年10月までに我々の施設で行われた脳動脈瘤直達手術は620件(Table 1)であり、このうちwrappingが施行されたものは63症例、67件(10.8%)であった。63症例の性別は男性25名、女性38名(1:1.52)、手術時年齢は24歳～74歳(平均49.9歳)であった。67件の動脈瘤は、破裂性38、未破裂性29でありその部位は、内頸動脈16(23.9%)、前交通及び前大脳動脈20(29.9%)、中大脳動脈31(46.3%)であった。未破裂性動脈瘤はクモ膜下出血で入院し検査により多発性脳動脈瘤の一つとして発見されたのが26、クモ膜下出血以外の疾患で精査により偶然に発見されたのが3であった。

(2) 結 果

脳動脈瘤の直達手術法としてwrappingが施行された理由は、動脈瘤がfusiform typeであったり、broad neckであるため十分かつ確実なclippingが行えなかった事によるものが最多であり(38/67(56.7%))、次に、small

aneurysmであったためによるものが (15/67(22.4%))、 infundibular dilatationに予防的に行われたもの(8/67(11.9%))、穿通枝が動脈瘤のneck近傍あるいは動脈瘤のdomeから出ているため (6/67(9.0%))と続いていた(Table 2)。

Wrappingに使用される材質には時期的推移が認められ、1970年代には、muscle、綿片、duraなどが用いられたが、1983年Bemsheet®の有用性が示唆されて以来、ほぼ全例にBemsheet® が用いられ、27例(39.7%)と最多であった(Table 3)。

Wrappingが施行された67件のうちwrappingが単独で行われたのは32件(47.8%)であり、ほぼ半数はclipping等にwrappingを補完的に併用したものであった。この事は完全なclippingの困難な場合が少なくなく、補完的なwrappingの重要性を窺わしめる。

更に、1973年1月から1988年10月までに手術が行われた57症例のうち資料保存が良好で2年

以上の追跡調査が可能であった37例、男性16名、女性21名(1:1.31)、年齢は24歳～65歳(平均48.6歳)を対象とし、以下の如く多角的分析を加えた。術後の追跡期間は24～176カ月で平均87.8カ月(7.3年)であった。

予後は、Glasgow Outcome Scale(GOS)²⁴⁾によれば good recovery(GR)が21例(56.8%)、moderately disabled(MD)が8例(21.6%)、severely disabled(SD)が1例(2.7%)、persistent vegetative state(PVS)が1例(2.7%)、死亡例が6例(16.4%)であった(Table 4)。一方、27例の Bemsheet[®] による wrapping 施行例のうち、術後2年以上の追跡調査ができた16例、男性5名、女性11名(1:2.2)、手術時年齢33～62歳(平均48.5歳)、術後の追跡期間13～91カ月、平均61カ月(5.1年)では、GOSでGRが12例(75%)、MDが2例(12.5%)、SDが1例(6.3%)、Dが1例(6.3%)であった(Table 4)。死因は3例がクモ膜下出血によるもので、他に肺炎、心疾患、脳梗塞が各1例であった(Table 5)。

3例のクモ膜下出血例の内、2例はwrappingされた動脈瘤からの再出血である事が確認された。その2例では手術から再出血までの期間は20日と6日で短く、それぞれ、clipping後aneurysmal restにmuscle wrappingを行った例、及びdura単独でwrappingを施行した例であり、術後比較的早期に再出血が見られていることから、材質の適否とともにwrapping操作の確実性もまた重要な問題の一つと思われた。この2例の内1例は剖検により、もう1例は臨床所見から再出血と判断され、残りの1例は出血源が確認されなかった(Table 6)。未破裂性脳動脈瘤にwrappingを行った例ではクモ膜下出血は認められなかった。Bemsheet® wrapping後の再出血例は認められなかった。

III. Wrapping に関する動物実験学的検討

1. 実験 1 脳動脈瘤wrapping直後超急性期における耐圧実験

破裂性脳動脈瘤へのwrapping直後、超急性期に於けるwrappingの再出血予防効果に対して議論があるが^{33, 47)}、これに関する実験的検討は皆無に等しい。そこで動脈瘤破裂の超急性期近似の実験モデルを作製し検討した。

1-(1)実験方法及び材料

実験動物は体重6-8kgの雑種成犬とし、実験直前に出血時間をDuke法により測定して正常範囲の5分以内である事を確認した23頭を使用した。

実験は、pentobarbital sodium(Nembutal®)25mg/kgを静注して全身麻酔を施した。犬を仰臥位として頸部を無理なく伸展させ、頸部正中から右側(左側)に2横指の位置に甲状軟骨上端の高さのレベルを中点として長さ約5cmの縦切開を加えた。外頸静脈を頭側に追って、内頸静脈と外頸静脈を確認しこれらの3本の血管を十分な長さに渡り剥離して確保した。途中からの分枝は本管側で6-0ナイロン糸で二重結紮し切離した。続いてFig.1に示す位置(☆

)に平均的破裂性脳動脈瘤の大きさを考慮して縦横約8mmの大きさを顕微鏡下に血管外膜を剝離し菲薄化処理した。内頸静脈、外頸静脈にはそれぞれ内筒にヘパリン加生食(ヘパリン2単位/生食1cc)を満たしたベニユーラ静脈針(ベニユーラ® Model No.N-5,トップ株式会社)を挿入した。前者には、トップエックステンションチューブ(Model No.X1-50,トップ株式会社)を介して生食を満たした20cc容量の注射筒を連結し、シリンジポンプ(Model STC-521,テルモ社)にセットした。後者は、エックステンションチューブ及び三方活栓を経て圧transducer(Model No.MS-20A,Ailtech社)に接続した。大気圧が0点となるように調節した後、血管内圧を測定した。圧測定には頭蓋内圧測定装置(Model No.ICP-7703,Telemex社)を使用した。

以上の準備が整った時点で、血管外膜剝離菲薄部に血管壁に垂直に23G針を穿刺して一定の大きさに血管壁を損傷し出血させ、自然に

止血させた。以上のようにして作製した実験モデルに血管壁穿刺から15分経過後、wrapping等の操作を加え、血管壁穿刺から30分経過後Fig.1に示す3カ所を速やかに確実に結紮し、シリンジポンプから50cc/minで注入を開始し加圧した。一度止血していた穿刺点が破裂する時点までの血管内圧を記録した。

両側外頸静脈を使用し計46検体を得、7群に分けて検討した(Table 7)。

0群はコントロール群としI群は幅1cm、長さ2cmとしたBemsheet®でのwrappingのみとした。II～VI群では補強目的でBemsheet®をadhesiveで可及的に、均一に満遍なく塗布し、wrapping及び塗布操作は1分間以内に終了するようにした。adhesiveには、II～IV群では脳神経外科手術で一般に使われているAron alpha A® (alkyl-alpha-cyanoacrylate monomer; Sankyo Co., Ltd. Tokyo)、Biobond® (EDH adhesive; Yoshitomi Co., Ltd. Osaka)、Beriplast® P (Fibrin adhesive set, paste-

rized; Behring Werk Co., Ltd. Marburg, 製造、Hoechst Japan Co., Ltd. Tokyo, 販売)をそれぞれ使用した。V、VI群には、我々の施設で開発中であるLCL27,33の2種を使用した。(Table 7,9)

1-(2)結果

結果は、Table 8に示す如く、コントロール群は平均59mmHgであり、同一個体に於ける有意な左右差を認めなかった($p < 0.01$)。

Wrapping単独でも77mmHgとコントロール群と比べて有意な($p < 0.01$)耐圧上昇を示したが、その差は平均値で20mmHg以下であり不十分であった。Aron alpha A®の固着補強を付加した群(II群)では平均306mmHgであり著明な耐圧上昇を示したが、Beriplast® Pを固着補強した群(IV群)では94mmHgと耐圧上昇は軽度であった。以上のように、wrappingにadhesiveの固着補強操作を加えることにより、操作直後から再出血予防効果があることが示唆された。また、再出血時点での被膜に損傷が見られな

い事から、超急性期においては膜強靱性より、組織との接着性が重要と思われた。

2. 実験 2 Wrapping材質に関する組織学的走査電顕的検討

2-(1)実験方法及び材料

実験には体重5～10kgの雑種成犬21頭を用いた。実験1と同様の手術操作により、両側総頸動脈を確保し、一側に1～3カ所のwrappingやcoatingを行った。

以上の操作により得られた101検体を4群に分けた(Table 10)。

1 群： Bemsheet[®] による wrapping

2 群： gauzeによる wrapping

3 群： Bemsheet[®] に各種 adhesiveを塗布

3 a： Aron alpha A[®]

3 b： Biobond[®]

3 c： Beriplast[®] P

4 群： 液状セルロース(LCL27,33)による単独 coating

観察期間は経時的検討を加えるために、1週間、4週間、3カ月間、1年間(第4群は、1週間、4週間、3カ月間、6カ月間)(Table 10)とし、それぞれの期間経過後に、動物を経上行大動脈的に灌流固定し、wrappingされた総頸動脈を一塊として摘出し、これを0.1M、pH7.4緩衝液で希釈した2.5%グルタルアルデヒド溶液で48時間浸漬固定し固定終了後、試料をトリミング用カミソリ(ステンレススチール製; Nisshin EM Co., Ltd. Tokyo)で可及的に鋭的に切断し、SEM用と光学顕微鏡(以下、光顕)用に分けた。SEM用の試料は、更に1%オスミウム酸で1時間、後固定を行い上昇アルコール列にて脱水し、臨界点乾燥を施し、金蒸着後、日立製走査電顕MSM-4を用いて観察及び写真撮影を行った。臨界点乾燥には日立製HCP1、金蒸着には日製産業製イオンコーターIB3を用いた。光顕用試料は、上昇アルコール列にて脱水し、キシレン処理、パラフィン透徹・包埋を経てブロック作製、厚さ4-6 μ mで薄切し、ハマトキ

シリネ・エオジン染色(hematoxylin-eosin、以下H-E染色)、Azan染色を行って観察した。

なお、実験2の組織学的所見は各群のそれぞれの検体すべてに共通した所見を結果とした。

2-(2)結 果

1) 肉眼的所見

第1群：Bemsheet®は柔軟で加工しやすく血管壁に自ら吸着するために手術操作は容易であった(Fig.2a)。経時的には、1週間後でBemsheet®は結合織で覆われていた。4週間から3カ月後では周囲との癒着が軽度見られたが1年後では癒着は認められなかった。断面の観察では、血管壁とBemsheet®は、その移行部で間隙がなく密着性は良好であった(Fig.3)。

第2群：gauzeは、cottonの網目状構造が粗く崩れ易いため血管壁に十分な張力を与えてwrappingするのは困難であった(Fig.2b)。経時的にはBemsheet®とほぼ同様であったが、gauze辺縁の剥離が認められ血管壁との密着性、

接着性は不良であった。今回の実験では granuloma の形成は肉眼上認められなかったが、周囲との癒着は第1群よりも高度であった。

第3群：3a(Aron alpha A[®])群では、coating後1～2分で adhesive は完全に固化、乾燥しており即時の補強効果が得られるようであった(Fig.4a)。Aron alpha A[®] は、1週間後、1カ月後の観察では Bemsheet[®] を完全に覆っていたが、3カ月後、1年後では、adhesive は残存しているものの Bemsheet[®] ごと一部破碎欠落しているものがあり、経時的に破碎劣化するようであった(Fig.5a,b)。実験時は adhesive の十分な乾燥を待って閉創したが、いずれの時期においても他の2剤に比して、周囲組織との癒着が強く見られた。

3b(Biobond[®])群では、coating後 adhesive の固化、乾燥までに20～30分を要し、術中の使用には問題があると思われた(Fig.4b)。Biobond[®] は、3カ月後の時点で一部残存しているようであったが、1年後には消失していた。

周囲への癒着は軽度であった。

3c(Beriplast[®])群では、 adhesiveの viscosity が低いため流れ落ち易く wrapping材質上の adhesiveの厚さは不均一となった(Fig.4c)。 Beriplast[®] P は、 1週間後の観察ですでにほぼ消失していた。 また wrappingした Bemsheet[®] が早期の段階で血管壁から剝離している場合もあり耐圧実験の結果と合わせて adhesiveの接着力に問題があると思われる。 1週間後では周囲との癒着は全く認められなかった。

第4群： LCLの物性は、 溶媒、 セルロース濃度、 重合度などにより著しく異なるが、 これらの配合によっては適度な粘度が得られ、 いわゆる”たれ”が少なく coatingが容易であった。 血管壁に coating後 60sec程で光沢ある透明な皮膜が形成され(Fig.6)膜形成時間も至適と思われた。 形成された被膜を剝離して鉗子で摘んでみても crackは認められず 1週間後の観察では被膜は granulationで覆われ始めており、

4週間後では完全に覆われていた。3カ月後、6カ月後と経時的に granulation が厚くなっていた。6カ月後の時点でも crack は見られず柔軟性を保持しており、また組織接着性良好であった。

2) 光顕所見

第1群(Bemsheet[®]): H-E染色では、1週間後で毛細血管の新生、fibroblast侵入が cotton fiber 間隙に観察され、少数ながら多核白血球やリンパ球などの細胞浸潤が見られた (Fig.7a)。4週間後では、細胞浸潤がやや活発となり多核巨細胞が出現し始めた (Fig.7b)。3カ月後では、多核巨細胞が増加していたが、細胞浸潤は減少傾向にあった (Fig.7c)。1年後では、多核巨細胞は観察されず細胞浸潤は鎮静化し一部瘢痕化している所見が得られた (Fig.7d)。

Azan染色では、1週間後で cotton fiber 間隙に fibroblast の浸潤が見られ4週間～3カ月後では血管外膜の collagen fiber が cotton

fiber格子間に侵入増生して行くような形で fibroblastが collagen fiberに置き換えられて行くのが観察された(Fig.8a)。1年後では、cotton fiber格子間に collagen fiberが均一に増生していた(Fig.8b)。

血管壁と Bemsheet® の密着性は良好で、両者に間隙は認められなかった。

第2群(gauze): gauzeは cotton fiber間隙が大であり格子間の collagen fiber増生は粗であった(Fig.9a)。第1群に比しリンパ球などの細胞浸潤が高度で巣状に microabcess様の集合所見が散在していた(Fig.9b)。1年後でも cotton fiber間隙への collagen fiber増生は不十分であった。多角巨細胞の出現程度は1群と差を認めなかった。

第3群(Bemsheet® + adhesive): 3a群では Aron alpha A® に接して細胞浸潤が強く見られた(Fig.10)。3b群の Biobond® への細胞浸潤は軽度であった。3c群では Beriplast® P は肉眼的に1週間後にほとんど消失していたが、

1週間後の時点では、wrappingしたBemsheet®のadhesive側に細胞浸潤はほとんど認められなかった。collagen fiberの増生の程度は1群と差を認めなかった。

第4群(LCL): coating3カ月後、6カ月後の組織学的観察では、coating物質を覆うようにして経時的にgranulationが厚くなっていた。炎症性細胞浸潤はほとんど見られなかった (Fig.11)。

3) 走査電顕所見

第1群(Bemsheet®): 1週間後では、cotton fiberの格子間に密なクモの巣を張った様にcollagen netが形成されており、netはcotton fiberの表面を包むように張り巡らされていた (Fig.12a,b)。4週間後では、netはさらにその太さと密度を増し、cotton fiberの間隙を埋め尽くし始め、3カ月後ではその間隙はほぼ埋められていた (Fig.13a)。wrapping材質と血管壁はすべての観察時期において完全に間隙なく密着していた (Fig.13b)。1年後で

も、格子間の collagen fiber に変化はなく強拡大の観察においても cotton fiber の断面、表面は平滑であり立体構造上からも変化は認められなかった (Fig. 14a, b)。

第2群 (gauze): cotton fiber 格子間の net 形成は I 群と同様に早期から見られるが、格子構造が疎であるため 4週間後、また 3カ月後においても格子間隙を埋めつくすには至らなかった。wrapping 材質と血管壁は一部密着性が悪く間隙を有していた (Fig. 15a, b)。

Gauze の表面構造は Bemsheet® に比し粗であった (Fig. 15c, d)。

第3群 (Bemsheet® + adhesive): 3a群では、Aron alpha A® は1年後でも残存しているのが観察された。しかし、adhesive の一部が Bemsheet® ごと破砕欠落している例もあった。手術操作時、厚さがほぼ均一になるように全面に adhesive の塗布固着を試みたが、SEM で観察してみると adhesive の浸潤深度は不均一であった (Fig. 16a)。

3 b群では、Biobond® の残存が3カ月後まではかろうじて観察されたが、1年後では消失していた。adhesive の浸潤深度は初期からAron alpha A® より小さかった (Fig.16b)。

3 c群では、1週間後の例でも Beriplast® Pの残存を確認できなかった。

Cotton fiber間のnet形成は、3群の何れの群でも第1群と差を認めなかった。しかし残存しているadhesiveの中へのcotton fiberの侵入は認められなかった。

第4群(LCL): 6カ月後の強拡大の観察では、coating物質は幾重もの層構造を呈しているようであり、血管壁、coating物質、granulationは一体となっており (Fig.17a,b)、特に血管壁とcoating物質は間隙なく密着していた (Fig.17c)。

IV. 考 察

現在wrappingは、clippingが不可能な際の

alternative methodとして、あるいはclippingが不完全な際の補完的な方法として広く行われている^{9, 11, 12, 29, 30, 43)}。Toddら⁴³⁾は、370例の脳動脈瘤手術の内16.2%がwrapping単独で、27.8%がclippingにwrappingを加えており、皆川ら²⁸⁾は、467例中5.6%でwrapping単独で手術が行われたとしている。我々の施設での集計では脳動脈瘤直達手術620件の内67件(10.8%)に何らかの形でwrappingが行われており、全手術例の5.2%がwrapping単独で施行されていた。

破裂性脳動脈瘤に対するwrappingの効果の検討にはclipping後及び保存的治療後の予後との比較が必要である。初回出血後の再破裂率は、Cooperative study³¹⁾によれば保存的治療が行われた場合、初回出血後6カ月以内40%、6カ月以後2.2%/yearの再出血率であり、Janeら²³⁾は、6カ月以内に50%、それ以後3%/yearであったと報告している。clipping後の再出血率はJaneら²³⁾の報告では、6カ月以前、

以後ともに3%/yearであり、確実なclippingの困難さを示唆しているように思われる。一方、wrapping後の再出血率は、wrapping材質により違いがあるもののToddら⁴³⁾、Sachsら³⁶⁾の報告では6カ月以内にそれぞれ8.6%、17%であり、wrappingは保存的治療が行われた場合よりは初回出血後6カ月以内の高い再出血率を下げる事からある程度の効果があるが、材質や手術手技などの面でまだ議論の多い所であると思われる。

1933年Dottら⁸⁾がmuscleでの脳動脈瘤wrappingを報告して以来、wrapping材質としてdura、fascia、muslin gauzeなどが使用されてきた。しかしながら、Ebinaら¹²⁾は、雑種成犬の頭蓋内血管を用いたwrapping材質の実験的検討により、muscle、dura、fasciaなどは数カ月で吸収消失するとし、wrapping材質の不確実性を指摘している。またmuscleは臨床的にも再出血例が多数報告されている^{12, 29, 36, 37)}。

Muslin gauzeによるwrappingの報告は少なくないが^{17, 29, 34, 42)}、muslin gauzeの使用によりgranuloma("gauzoma")を続発し、頭痛、視力障害、水頭症などを来した症例報告が相次いでいる^{2, 3, 19)}。Chambi²⁾らは、218例のgauze wrapping症例の内、6例で"gauzoma"が見られ、術後症状出現までの期間は17カ月であったと報告した。更に彼らは、この反応がslowly progressive and self-limiting processであり、何らかの細菌感染がgranuloma形成の契機になると推測している。

一方、我々の施設では、1983年からwrapping材質として優れた性質を有するBemsheet[®]が使用されてきた。Bemsheet[®]は綿花の中央にあるリントーと呼ばれる短い線維を銅アンモニア法によって、ベンリーゼと呼ばれる長線維に加工し、これを自らの接着性を利用して積層した100%セルロースの不織布であり非常に柔らかく、その密着性、吸液性の良さで、術中、脳表の保護用パッドなどに用

いられている¹²⁾。

Bemsheet[®] による wrapping の即効性に関して Ebina らは¹²⁾、血管壁を wrapping した後に Aron alpha A[®] を固着した場合は adhesive が cotton fiber の網目状構造の間隙に染み込み十分強固な補強壁となり得、動脈瘤増大阻止に wrapping 直後から効果があるとしている。また wrapping に adhesive を塗布する方法を勧める報告は多い^{7, 22)}。しかし、再出血予防の点での wrapping 直後の即効性に関する実験研究報告は著者の渉猟し得た範囲では未だ見られず、また、脳動脈瘤再破裂が初回発作後早期に多く^{31, 46)}、更に国内では早期手術が多く行われている現状²⁵⁾では、確実な即効性の検討が極めて重要であると思われる。

実験的動脈瘤の作製には、代表的なものとして、動脈に venous pouch を移植する方法¹⁾、Hashimoto ら¹⁸⁾の一側腎摘出、左総頸動脈結紮、 β -aminopropionitrile 等を投与する方法など⁴⁰⁾があるが、今回の実験で作製したモデ

ルは、手技が簡単である事、得られたコントロール群はほぼ一定の値を示し再現性があること、またコントロール群は低い圧で再破裂するためwrappingによる補強効果などの検討に適當であることから、実験モデルとして妥當であると考えられる。今回の実験ではwrapping単独群でも耐圧上昇が認められたがその程度は小さく、手術直後からの再破裂予防効果は十分とは言えない。wrappingにadhesiveの塗布を加えた場合は著明な耐圧上昇を示したが、adhesiveの種類によりその程度は大きく異なっており、それはadhesiveの接着力に大きく依存していると考えられる。しかし、IV (Beriplast® P)群を除くII、III、V、VI群では、コントロール群に比べて100mmHg以上の耐圧上昇を示していることから、wrappingにadhesiveを塗布固着すれば、術直後に於いてもある程度の補強効果、即ち再出血予防効果が期待できる事が示唆された。

しかしながら、Bemsheet® wrappingに

adhesiveを塗布固着した場合の経時的観察では、Aron alpha A[®] はwrapping材質と共に破砕されているのが認められ、Beriplast[®] Pは術後1週間でほぼ消失していた。また、光顕的観察ではすべての adhesive で細胞浸潤が見られその程度はAron alpha A[®] > Biobond[®] > Beriplast[®] Pであり、coating 材の強度、安全性について更に検討が必要と思われた。

Bemsheet[®] のwrapping材質としての検討は、Ebinaら¹²⁾が他の材質との比較を肉眼所見、光顕所見から経時的に行っているが、今回の実験では、第1(Bemsheet[®] wrapping)群では、光顕的観察で毛細血管の新生、fibroblastのcotton fiber間隙への侵入、引き続いて経時的に軽度の細胞浸潤、多核巨細胞の出現が見られ、1年後では多核巨細胞の消失、細胞浸潤の鎮静化が認められた。これをAzan染色で見ると、fibroblastがcotton fiber格子間隙に浸入し次第に格子間にcollagen fiberが増生して行くのが観察された。これらの反応を

SEMで見ると1週間後では、cotton fiberの格子間に密なクモの巣を張った様に collagen netが形成され、経時的に格子間は collagen fiberで埋めつくされて行くのが確かめられた。更に、強固な補強壁となる Bemsheet® の cotton fiberは1年後、強拡大によるSEMの観察において何ら変化を認めなかった。Bemsheet® の表面構造は平滑で殆ど刺激性がなく、また、その格子構造が密であるため速やかに fibroblastで間隙が埋め尽くされ、強固な補強壁が出来上がると考えられる。その反応も比較的細胞成分の少ない、ほぼ均一で強靱な fibroblastの増生による線維性生体反応で、しかも wrappingした Bemsheet® の厚さ以上に肉芽腫を形成する傾向は見られなかった。ちなみに我々の施設では脳動脈瘤術後患者に対して外来 follow up 中、年1~2回の頭部CT検査を行っているが、CT上 granulomaの形成を現在までに認めていない。

一方 gauzeは、光顕的観察では細胞成分を主

体とした細胞性炎症反応であった。SEMでは、線維の表面構造はBemsheet®に比し粗で刺激性が強く、その立体構造も格子構造が粗いためfibroblastで間隙を埋め尽くすのは容易ではなく補強壁完成までに時間を要するとともに、その反応も炎症性細胞浸潤を主体とし不均一で脆く、時として肉芽腫形成の可能性を含んだ、いわば粗悪な肉芽腫という印象を受けた。今回の実験ではgauzeにおいてもgranuloma形成が認められなかったものの、その細胞性炎症反応が高度なことから常にabscessやgranulomaの発生母体になりうると考えられる。

SEMは、一般に試料表面の観察に用いられているが、その優れた焦点深度により試料の三次元構造を観察することができる。今回の実験ではBemsheet®のcotton表面、断面の観察ばかりではなく、cotton fiberの格子構造や格子間へのcollagen fiberの新生、増生などが立体的に観察され、非常に有用であった。

ところで、我々はBemsheet®の構成素材で

あるセルロースを素材とする新しい coating 材質”液状セルロース”の開発を進めている¹⁵⁾。現在、脳動脈瘤の coating 材質として臨床応用されている、Biobond®、Aron alpha A® などの adhesive は、経時的に生体内劣化や血管壁からの易剥離性、易破砕性が見られ、脳動脈瘤補強材としての強度にも問題が見られる事が報告されており、coating 術後再発例の報告が多い^{21, 22, 28, 35, 39, 46, 48)}。一方、LCL は、セルロース濃度、重合度などを変えることによりその物性は変化するが、今回の実験で使った 2 種 (LCL27, 33) の物性を、現在臨床的に汎用されている Biobond® を対照として比較してみると、歴然とした差がある (Table 9)。溶液物性では、LCL27, LCL33, Biobond® の順にそれぞれ粘度 1161cp, 6680cp, 626cp であり、膜物性では (以下 N=30, M±SD)、1) 膜形成時間 (sec) 64.5±4.5, 48.5±0.5, 1800、2) 膜の強さ (gm) 278.0±25.53, 188.6±11.25, 8.0±5.6、3) 強度 (kg/cm²) 292.1±39.29, 222.1±12.00、

2.4 ± 1.8、4) 伸度(%) 8.8 ± 1.78, 5.5 ± 1.59, 705 ± 188であり、Biobond® に比し、卓越した強度を持ちながら伸度が小さいため動脈瘤の増大阻止に有効であり、膜形成時間が1分前後、粘度が適度なことから、術中操作性に優れていると考えられる。実験では、6カ月後においても血管壁と良好な密着性を示している事が確かめられた。血管壁への強力な接着性に関して、Ebinaら¹⁵⁾は、液状セルローズがエチルセルローズ溶液のアセタール結合により繋合わされたβ-形無水グルコースの長鎖結合による膜の強靱性と柔軟性を合わせ持つこと、更にはLCLが水酸基を多数有しているため血管表面の蛋白質のアミド基などと水素結合しやすく、それ自体に強力な組織接着性を有する事によると推測している。本実験の組織学的検討では、細胞浸潤は少なくSEMでは、血管壁とadhesiveは間隙なく密着しているのが認められた。LCLは、coating材質としての優れた物性、術中操作性の容易さ、経時的組織学的

検討結果から脳動脈瘤の治療に有益である事が示唆され、今後の臨床応用が期待される。

V. まとめ

1. 我々の施設における脳動脈瘤 wrapping

症例では脳動脈瘤直達手術620件の内、67件(10.8%)にwrappingが行われていた。

Wrappingが行われた理由は、動脈瘤が、broad neckであったためが38件(56.7%)と最多で、small aneurysm15件(22.4%)と続いた。

Wrappingが行われた67件のほぼ半数は、clipping後に補完的に行われたものだった。

Wrapping材質は、Bemsheet® が27件(39.7%)、muscleが21件(30.9%)と多く、1983年以降はほとんどBemsheet® が使用されていた。Bemsheet® wrapping後、最長7年間の経過観察で再出血例は認められなかった。

2. Wrapping直後の再破裂予防効果を検討す

るためwrapping直後超急性期耐圧実験モデル

を作製した。wrapping単独では手術直後の効果は不十分と考えられた。wrapping材を固着する目的でのadhesiveの塗布操作は、直後からの補強効果があることが示唆された。その効果は超急性期においてはadhesiveの組織接着性に大きく依存していた。

3. Wrapping材質に関する経時的組織学的検討を行った。

Bemsheet® wrappingのSEMでは、cotton fiberの格子間に侵入していくcollagen fiberの均一な増生が観察された。1年後の観察でもBemsheet® には何ら変化を認めなかった。Bemsheet® wrappingにおける生体組織反応は比較的細胞成分が少なくfibroblastに富んだ線維性組織反応であり、炎症性細胞浸潤を主体としたgauzeとは異質のものであり、密な立体格子構造、平滑な表面構造も、wrapping材質として有利であった。

4. Wrapping材質の表面構造のみならず、断面、三次元構造の観察にSEMは有用であっ

た。

5. 我々の施設で開発中の”液状セルロース”
(LCL)は、物性、術中操作の容易性、組織反
応性などの面から優れた特性を有し脳動脈
瘤 coating 材質として今後の臨床応用が期待
される。

VI. 文 献

- 1) Ammirati M, Cozzens J, Eller T, et al
:Technique of experimental aneurysm
formation in the rat common carotid
artery using the milliwatt carbon
dioxide laser and the adventitia
patch model. Neurosurg 19:732-734,
1986
- 2) Carney PG, Oatley PE: Muslin wrap-
ping of aneurysms and delayed visual
failure. A report of three cases. J
Clin Neuroophthalmol 3:91-96, 1983
- 3) Chambi I, Tasker RR, Gentili F, et al
:Gauze induced granuloma("gauzoma"):
an uncommon complication of gauze
reinforcement of berry aneurysms. J
Neurosurg 72:163-170, 1990
- 4) Chou SN, Ortiz-Suarez HJ, Brown WE
Jr: Technique and material for coat-

- ing aneurysms. Clin Neurosurg 21:
182-193, 1974
- 5) Coe JE, Bondurant CP Jr: Late throm-
bosis following the use of autogen-
ous fascia and a cyanoacrylate(East-
man 910 monomer) for the wrapping of
an intracranial aneurysm. J Neuro-
surg 21:884-886, 1964
- 6) Diaz FG, Mastri NR, Chou SN: Neural
and vascular tissue reaction to a-
neurysm coating adhesive(ethyl-2-
cyanoacrylate). Neurosurgery 3:45-
49, 1978
- 7) 土井章弘, 水島すみ, 棟田耕二, ほか:脳
動脈瘤処置後10年を経過して再出血した
右内頸後交通動脈瘤の1例. 脳卒中の外科
15:261-263, 1987
- 8) Dott NM: Intracranial aneurysms:
cerebral arterio-radiography: sur-
gical treatment. Edinb Med J 40:219-

234, 1933

- 9) Drake CG, Friedman AH, Peerless SI:
Failed aneurysm surgery : Reoperation in 115 cases. J Neurosurg 61:
848-856, 1984
- 10) Ebina K, Suzuki M, Andoh A, et al:
Recurrence of cerebral aneurysm
after initial neck clipping. Neuro-
surgery 11:764-768, 1982
- 11) Ebina K, Iwabuchi T, Suzuki S: A
clinico-experimental study on vari-
ous wrapping material of cerebral a-
neurysms. Acta Neurochir 72:61-71,
1984
- 12) 蛭名国彦, 森山隆志, 大熊洋揮, ほか: 脳
動脈瘤 wrappingに関する再検討. Neurol
Med Chir(Tokyo)25, 455-462, 1985
- 13) Ebina K, Ohkuma H, Iwabuchi T: An angi-
ographic study of incidence and mor-
phology of infundibular dilatation of

the posterior communicating artery.

Neuroradiology 28:23-29, 1986

- 14) 蛭名国彦, 大熊洋揮, 岩渕 隆: 脳動脈瘤術後の再発、増大、新生に関する検討. 脳卒中の外科 15:235-242, 1987
- 15) 蛭名国彦, 清水俊夫, 岩渕 隆: 脳動脈瘤 coating に於ける新素材・液状セルロースの開発. 脳卒中の外科(掲載予定)
- 16) Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M, et al: Natural history of postoperative aneurysm rests. J Neurosurg 66:30-34, 1987
- 17) Gillingham FJ: The management of ruptured intracranial aneurysm. Hunterian Lecture. Ann R Coll Surg Engl 23:89-117, 1958
- 18) Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, et al: Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. J Neurosurg 67:903-905, 1987

- 19) Haisa T, Matsumiya K, Yoshimasu N, et al: Foreign-body granuloma as a complication of wrapping and coating an intracranial aneurysm. J Neurosurg 72:292-294, 1990
- 20) Hoppenstein R, Weissberg D, Goetz RH: Fusiform dilatation and thrombosis of arteries following the application of methyl-2-cyanoacrylate (Eastman 910 monomer). J Neurosurg 23:556-564, 1965
- 21) Hugosson R: The value of reinforcing intracranial aneurysm with plastic coating. Acta Chir Scand 141:182-186, 1975
- 22) 岩槻 清, 寺坂 薫, 梅田昭正: 内頸動脈瘤の再手術 - クリッピングおよびコーティング併用術後再発に対して - . 第12回脳卒中の外科研究会講演集 p252-255, 1983
- 23) Jane JA, Kassel NF, Torner JC, et al

- : The natural history of aneurysms
and arteriovenous malformations.
J Neurosurg 62:321-323, 1985
- 24) Jennette B, Bond M: Assessment of
outcome after severe brain damage :
A practical scale. Lancet 1:480-484,
1975
- 25) 北村勝俊:破裂脳動脈瘤の手術時期 - 国際
共同研究における日本脳神経外科医の成
績. 脳卒中 8:443-448, 1986
- 26) Kline DG, Hayes GJ: An experimental
evaluation of the effect of a plas-
tic adhesive, methyl-2-cyanoacrylate
, on neural tissue. J Neurosurg 20:
647-654, 1963
- 27) 前田泰孝, 藤田敏晃, 山本 聡, ほか:
Miss clipを思わせた脳動脈瘤再発例.
Neurol Med Chir(Tokyo) 29:319-323,
1989
- 28) Minakawa T, Koike T, Fujii Y, et al:

- Long term result of ruptured aneurysms treated by coating. Neurosurgery 21:660-663, 1987
- 29) Mount LA, Antunes JL: Result of treatment of intracranial aneurysms by wrapping and coating. J Neurosurg 42:189-193, 1975
- 30) Nakagawa F, Kobayashi S, Takemae T, et al: Aneurysms protruding from the dorsal wall of the internal carotid artery. J Neurosurg 65:303-308, 1986
- 31) Nishioka H, Torner JC, Graf CJ, et al : Cooperative study of intracranial study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: long-term prognostic study II . Ruptured intracranial aneurysms managed conservatively. Arch Neurol 41:1142-1146, 1984
- 32) 岡田純一郎, 横田 仁, 酒井龍雄, ほか

:内頸動脈 cisternal portionの blister aneurysmの治療. 脳卒中の外科 13:250-254, 1984

- 33) 奥 謙, 呉 淳東, 村沢 明, ほか :
Clipping が不可能であった動脈瘤に対する wrappingの工夫 - Dacron fabricを用いて -. 脳卒中の外科 16:103-106, 1988
- 34) Pool JL: Muslin gauze in intracranial vascular surgery. J Neurosurg 44:127-128, 1976
- 35) Sachs E, Erbenig A, Margolis G, et al : Fatality from ruptured intracranial aneurysm after coating with methyl-2-cyanoacrylate (Eastman 910 monomer, M2 C-1). J Neurosurg 24:889-891, 1966
- 36) Sachs E Jr: The fate of muscle and cotton wrapped about intracranial carotid arteries and aneurysms: a laboratory and clinicopathological study. Acta Neurochir 26:121-137,

1972

- 37) Sadasivan B, Ma S, Dujovny M, et al:
Use of experimental aneurysms to
evaluate wrapping materials. Surg
Neurol 34:3-7, 1990
- 38) Smith TW, DeGirolami U, Crowell RM,
et al: Neuropathological changes re-
lated to the transorbital applica-
tion of ethyl 2-cyanoacrylate adhe-
sive to the basal cerebral arteries
of cats. J Neurosurg 62:108-114, 1985
- 39) Stowsand D, Buhl K: Early and late
results after coating intracranial
aneurysms with Biobond. Acta Neuro-
chir(Wien)32:73-82, 1975
- 40) Suzuki S, Robertson JT, White RP, et
al: Experimental intracranial aneu-
rysms in rats. J Neurosurg 52: 494-
500, 1980
- 41) 高橋 明, 鈴木二郎, 藤原 悟, ほか: