

博士論文

新しい微小血管半自動吻合デバイスを用いた
内視鏡下血管吻合に関する研究

近藤 良一

新しい微小血管半自動吻合デバイスを用いた

内視鏡下血管吻合に関する研究

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻心臓外科

指導教官：小野 稔

申請者：近藤 良一

目次

要旨

序章

第一章 微小血管半自動吻合デバイスの概要と前実験

第二章 内視鏡下ウサギ頸動脈バイパスモデルでの急性期実験

第三章 内視鏡下ウサギ頸動脈バイパスモデルでの慢性期実験

第四章 内視鏡下ブタ冠動脈バイパスモデルでの慢性期実験

謝辞

引用文献

要旨

手術領域において、低侵襲手術の概念は広く導入されている。しかし、心臓外科領域、特に冠動脈バイパス術においては、その手技の困難さから、低侵襲手術は普及が進まない現状がある。我々は、狭小術野や鏡視下術野での吻合手技の簡便化を目指し、微小血管半自動吻合デバイスを開発した。このデバイスは、従来の縫合糸の自由端に、生体適合性ステンレス (SUS316L) 製の錨状部位を有する単純な構造を持つ。従来通りの吻合の後、この錨状の構造と縫合糸を固定することで、煩雑な結紮の手技を省略することができる。前実験では、直視下でのウサギ頸動脈バイパスモデル、ブタ冠動脈バイパスモデルにおける安全性と、従来の縫合糸との非劣性が示された。その結果を受けて行われた本実験では、内視鏡下でのウサギ頸動脈バイパスモデル、ブタ冠動脈バイパスモデルにおける安全性が示され、その特徴である縫合の簡便化を反映し、従来の縫合糸よりも手技時間を短縮できることが示された。

序章

ー冠動脈バイパス手術とデバイスー

冠動脈バイパス手術（CABG：coronary artery bypassgrafting）は経皮的冠動脈形成術（PCI：percutaneous coronary intervention）が普及した現在においても、狭心症や心筋梗塞、虚血性心筋症などの虚血性心疾患に対する血行再建療法として確立した地位を占めている。CABG は 1967 年にアメリカの Cleveland Clinic でアルゼンチン人の Dr.Favaloro により行われたのが最初である^[1]。冠動脈バイパス手術に先立ち、1953 年にアメリカの Pennsylvania Hospital で Dr.Gibbon により初めて人工心肺（図 1）を使用した手術が行われ^[2]、CABG も黎明期には人工心肺を用い心停止下に冠動脈吻合が行われた。

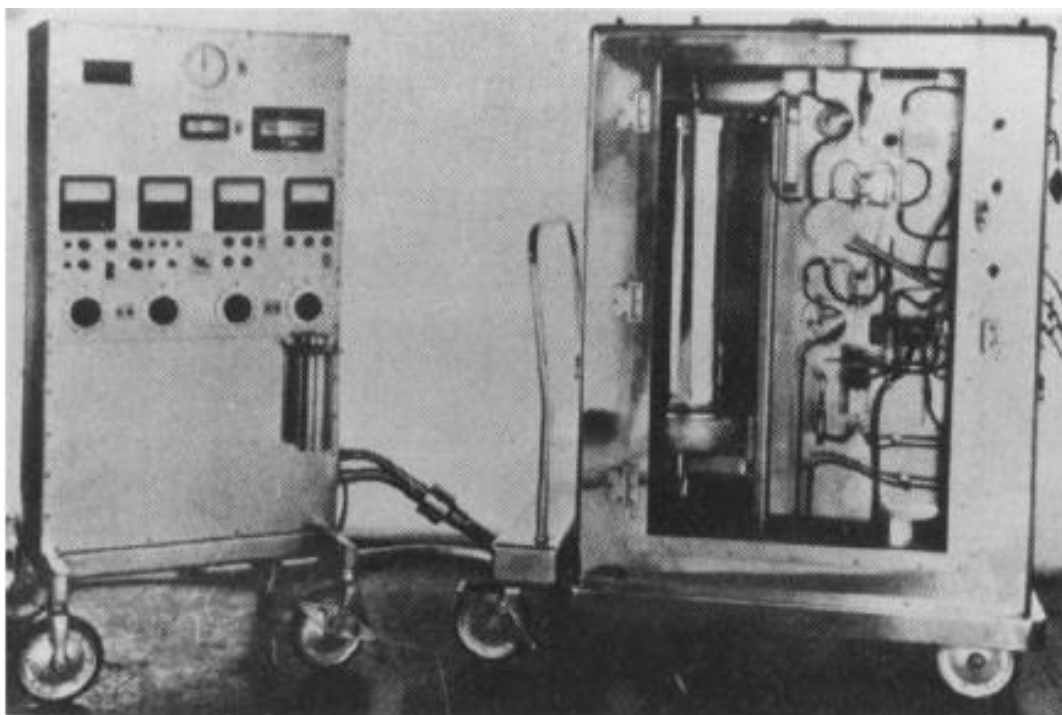


図 1) Dr. Gibbon が開発した初代人工心肺^[2]

しかしながら、人工心肺の使用により、脳血管障害、腎障害、出血傾向、重症不整脈、心不全などの合併症の可能性があります、これらの不可避な偶発症を防ぐことを目的として、人工心肺を用いない冠動脈バイパス術（OPCABG：off-pump coronary artery bypass grafting）が1990年代の半ばから急速に普及した^[3]。OPCABGが広く普及したのは、手術周辺機器の進歩も大きく寄与している。すなわち、心拍動を部分的に抑えて術野を安定させるスタビライザー（図2-a）、心臓の位置を固定するポジショナー（図2-b）、吻合時に出血を飛ばして無血視野を確保するブローワー（図2-d）、吻合中に末梢への血流を担保する कोरोナリーシャントなどが挙げられる（図2-e）。このような手術周辺機器の進歩を受けて、日本胸部外科学会による報告では、2013年に行われた15,333件のCABG（単独症例）中の63.8%がOPCABGであった^[4]。

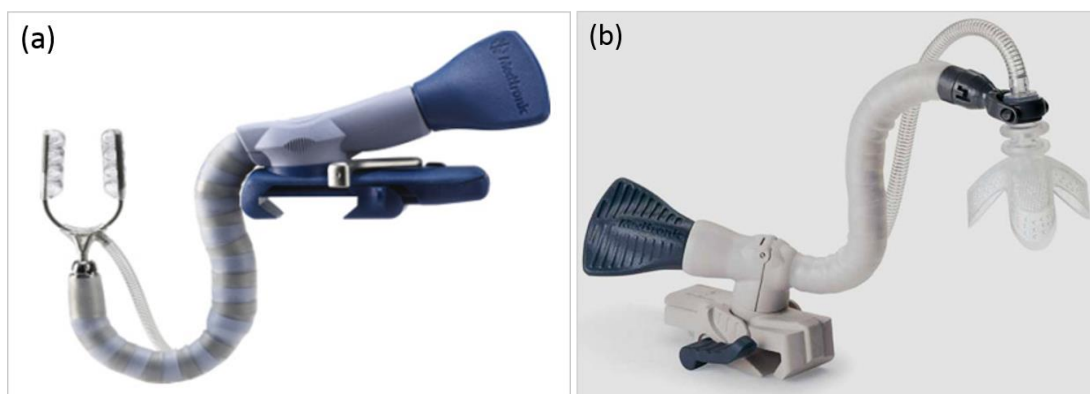


図2) OPCABG の手術周辺機器

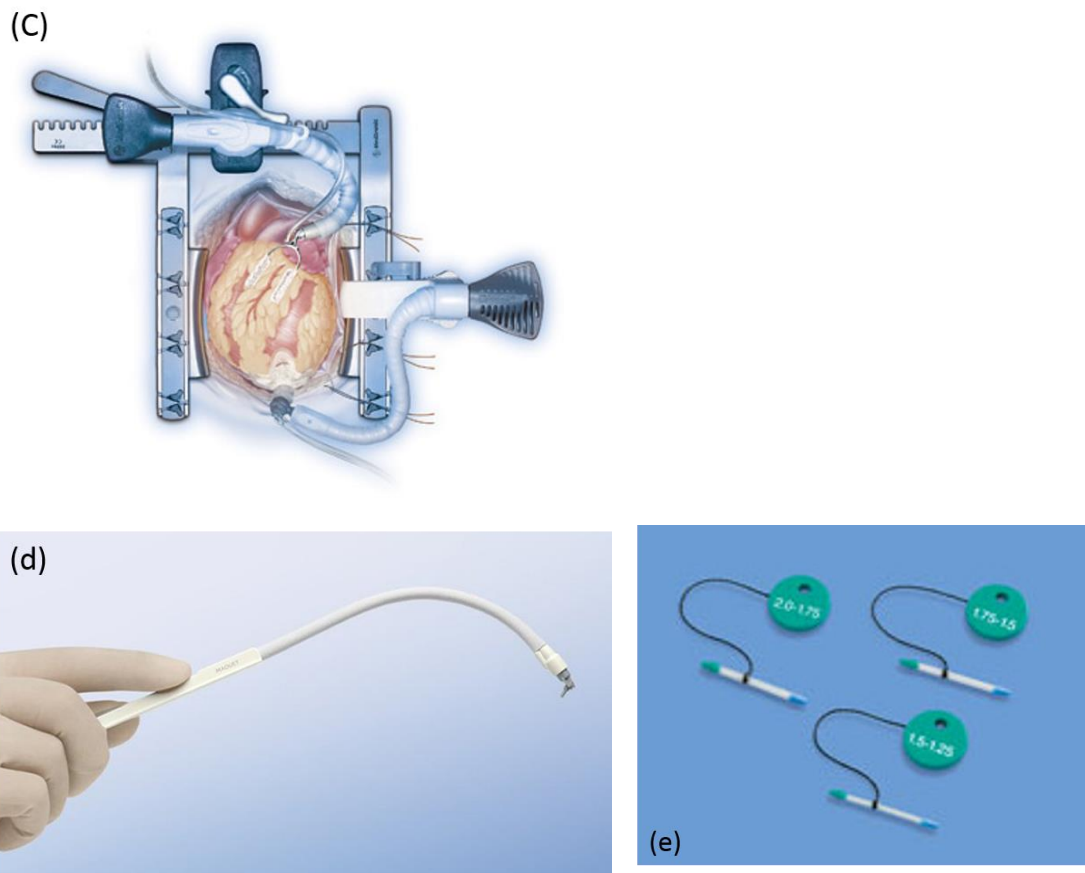


図 2) OPCABG の手術周辺機器

(a) オクトパス® (日本メドトロニック, Tokyo, Japan)

(b) スターフィッシュ® (日本メドトロニック, Tokyo, Japan)

(c) 上記 2 点を用いた手術野

(日本メドトロニック社ホームページより引用 <http://wwwp.medtronic.com>)

(d) ACROBAT-i ブロアミスター® (マッケ・ジャパン, Tokyo, Japan)

(マッケ・ジャパン社ホームページより引用 <http://ww2.maquet.com>)

(e) ミニシャントプロ® (富士システムズ株式会社, Tokyo, Japan)

(富士システムズ株式会社ホームページより引用 <http://www.fuji-sys.jp>)

ー低侵襲手術とデバイスー

手術手技が確立し、良好な成績が安定して得られるようになると、次に「いかに低侵襲で手術を行うか」といった方向に進む。1990 年代半ばから、心臓外科においても他の外科領域と同様に低侵襲手術の概念が導入され、低侵襲冠動脈手術（MIDCAB : minimally invasive direct coronary artery bypass grafting）という、胸骨正中切開を行わず、左小開胸で冠動脈バイパス手術を術式が開発され、術後の早期回復や社会復帰に効果があるという報告も認める^[4]。しかしながら、MIDCAB は手術視野の制限から、左内胸動脈-左前下行枝の 1 本の吻合のみの症例にほぼ限定されてしまう。図 3 に、MIDCAB の開胸創と手術視野を示す。

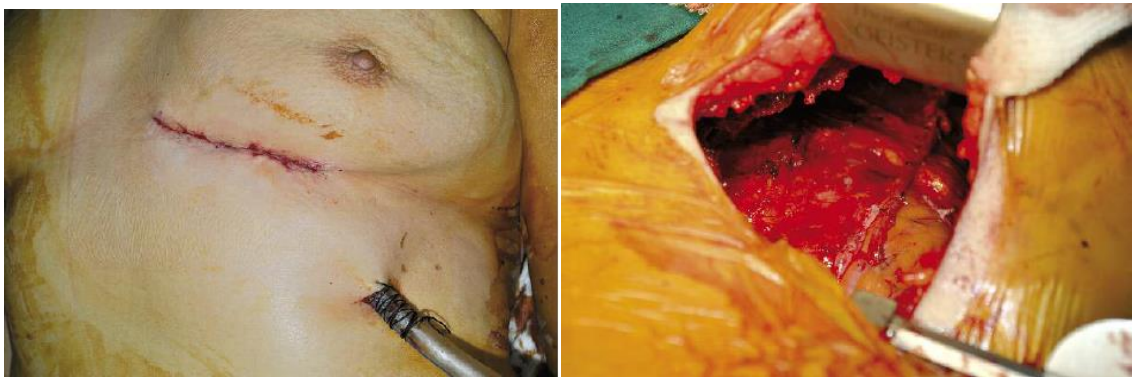


図 3) MIDCAB での開胸創と手術視野^[5]

低侵襲手術をさらに推し進め、一般消化器外科・泌尿器科・婦人科などでは、da Vinci® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) システムを用いたロボット支援手術が行われるようになってきている (図 4)。しかし、CABG の手術手

技を鏡視下で行うことは非常に難しく、世界的にも本邦においても da Vinci® システムを冠動脈バイパス術に用いている例はごく限られている^[6]。



図4) daVinci®システム

(日本ロボット外科学会ホームページより引用 <http://j-robo.or.jp/>)

鏡視下での CABG の障壁として、吻合の困難さが挙げられる。冠動脈吻合にはグラフトとして、内胸動脈・橈骨動脈・右胃大網動脈・大伏在静脈などが用いられる。中でも、左内胸動脈-左前下行枝の吻合は、最も多く行われる術式である。左内胸動脈、左前下行枝ともに 1.0～2.0mm 程度の血管であり、これを端側吻合する。縫合糸は 7-0 や 8-0 といった非常に細いものが用いられ、連続縫合を行った後、7～8 回の結紮を行う。しかしながら、MIDCAB は手術視野の制限から、左内胸動脈-左前下行枝の 1 本の吻合のみの症例に限定されてしまい、人工心肺非使用下の心拍動下に手技を行うことになり、難易度はさらに高いものとなる。

冠動脈吻合手技の簡便化を目的に、2002 年に小野らは U-Clip® (Medtronic, Inc. Minneapolis, MN, USA) を使用した CABG の安全性と有用性についての臨床試験の成績を報告した^[7]。U-Clip®は針の遠位端に、形状記憶合金のワイヤーが鞘に収まった構造をしており、糸かけ後に鞘から外すと自動的にコイル状になることで、単結節吻合のような状態になり、結紮操作が不要となる。(図 5)

U-Clip®はロボット支援心臓手術に応用されたものの高価格であり、また通常の胸骨正中切開による開胸下の心臓手術では、通常の縫合糸と比較して有効性が認められず、ロボット支援心臓手術という一般的ではない術式でしか有効性を認めないため、2010 年には市場撤退へと至った。

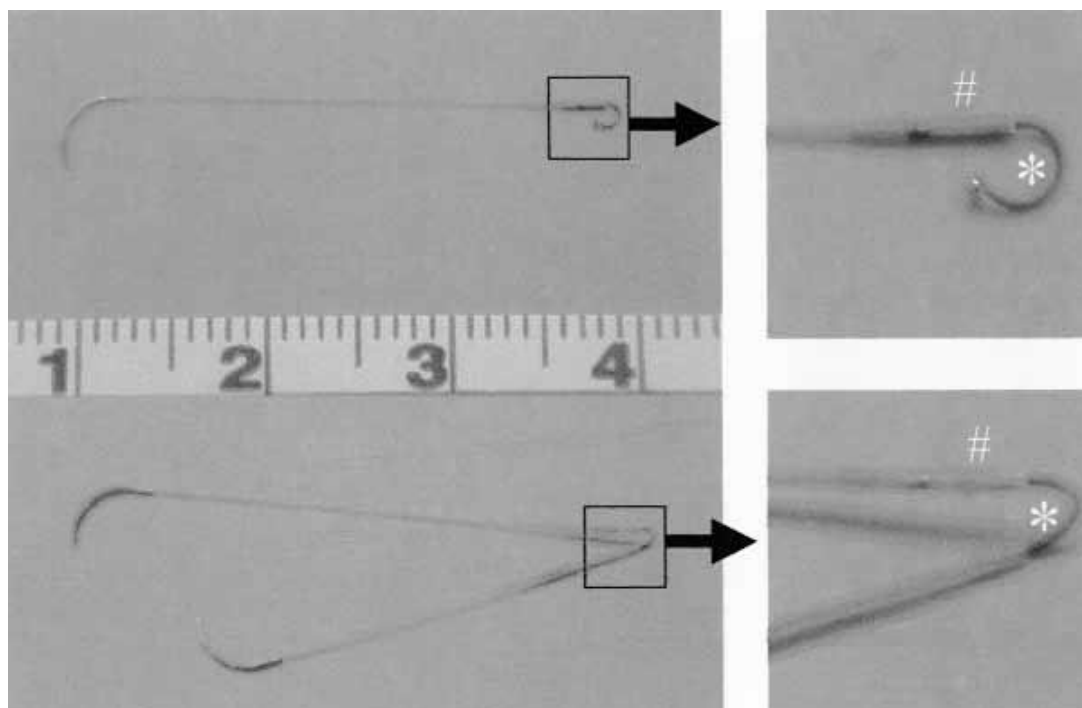


図 5) U-Clip®

*の部分がコイル状になり、結紮が不要となる

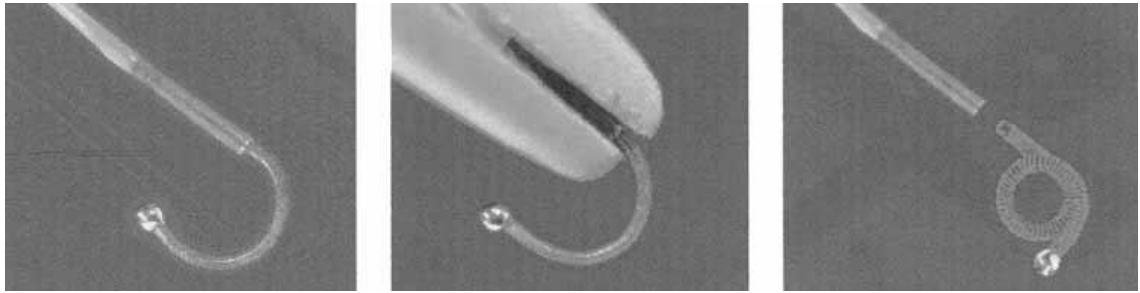


図5) U-Clip®

現在使用できる冠動脈末梢側吻合デバイスは C-Port® (Cardica, Inc., Redwood City, CA, USA) のみである (図6)。C-Port®は前準備として採取したグラフトをセットする必要があるものの、トリガーボタンを押すとほぼシングルアクションで吻合を行うことができる^{[8] [9]}。しかし、やはり高価格であり、さほど普及していない。



図6) C-Port®

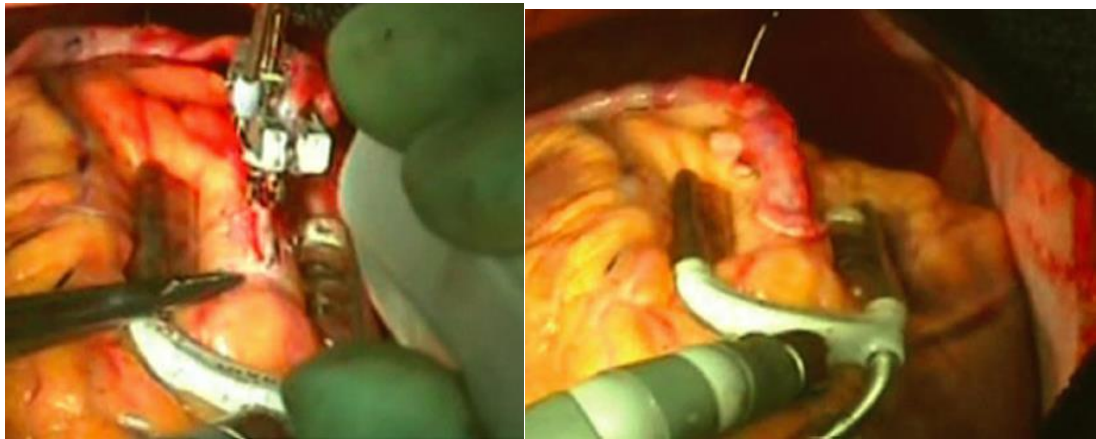


図6) C-Port®を用いた吻合^[9]

CABG 手術の発展には、多くのデバイス開発が寄与した。しかし、ロボット支援手術や小開胸でのバイパス手術が広く普及するためには、高価格ではなく導入しやすいデバイスの開発が待たれる。我々はこのような背景を踏まえ、微小血管半自動吻合デバイスを開発した。

第一章 微小血管半自動吻合デバイスの概要と前実験

ー微小血管半自動吻合デバイスー

我々は東京大学工学部精密工学科及びオリンパス株式会社（Tokyo, Japan）と共同で微小血管半自動吻合デバイスを開発した。デバイスは、市販の 7-0 や 8-0 の polypropylene 縫合糸の自由端に、ステンレス製の錨状の固定器具を圧着した単純な構造をもつ（図 7）。

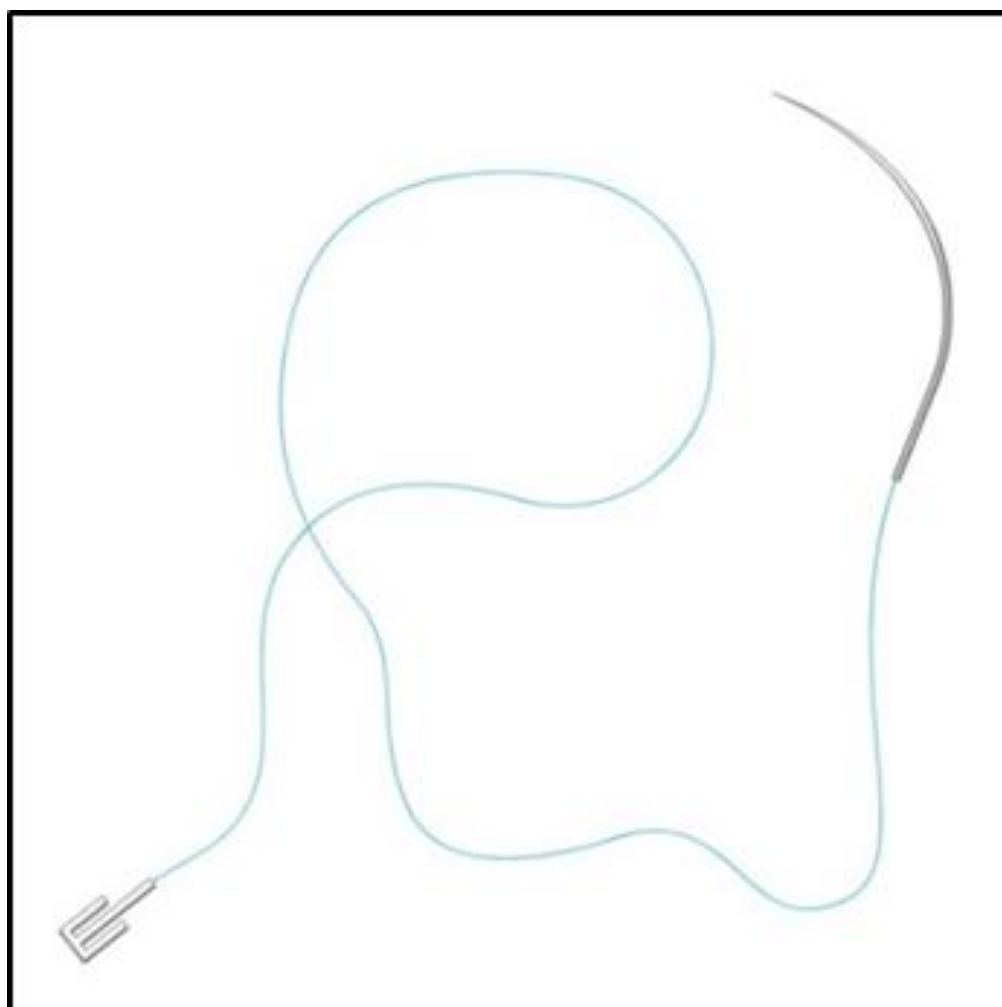


図 7) 開発したデバイスの構造

錨状の固定器具部分は生体適合性に優れた SUS316L ステンレスを、YAG レーザーにより加工して製作されている。大きさは 1mm 程度であり、糸が接続する糸付着部分と、錨状のフック部分からなる。デバイスを用いた吻合方法は、連続縫合を通常通り行った後、固定器具のフック部分の溝に縫合糸を通し、フック部分を持針器でつまむことで、その溝がつぶれて糸と器具が固定されるという仕組みである（図 8－a～c）。従来の吻合方法では、連続縫合後に 7～8 回結紮する必要があるが、デバイスはその手間を省くことができるため、狭小視野や鏡視下手術の際、大きなメリットとなると考える。

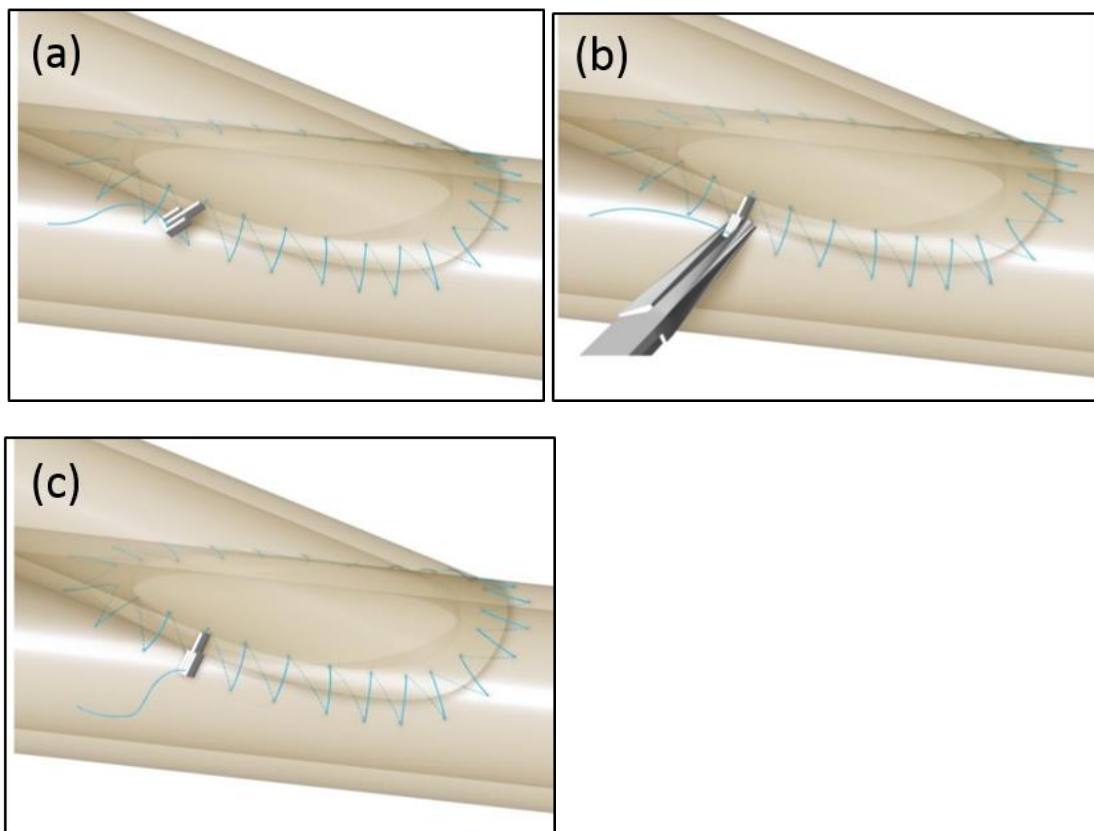


図 8) デバイスを用いた吻合方法

図8) デバイスを用いた吻合方法

- (a) 従来通りの連続縫合を行った後、縫合糸を固定器具の溝に通す。
- (b) 持針器で固定器具をつまむ。
- (c) 縫合糸と固定器具が固定され、吻合終了

デバイスの固定器具部分には、前述の通り SUS316L という医療用ステンレスを原材料にしており、CAD (computer aided design) により設計し、YAG レーザーで制作している。設計の詳細は図9に示す。また、鏡視下手術を想定し、以前の形状よりも、より縫合糸をデバイスに固定しやすいように、糸取り付け部に角度を持たせるように改良版を制作した (図9-b)。

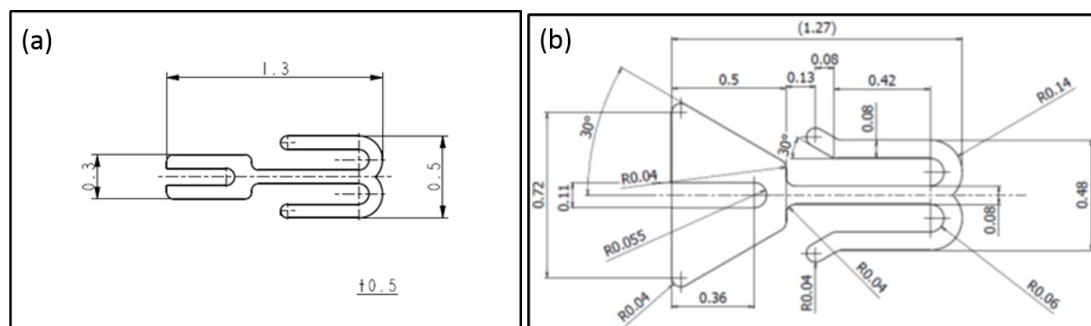


図9) デバイスの設計図

- (a) プロトタイプ、(b) 改良版

SUS316L はすでにボディピアスや整形外科用ネジ、冠動脈ステントなどに使用されており生体に対する安全性が実証されている。図10に生体反応実験を示すが、いずれも優れた生体適合性を示した。

試験材料：生体適合性ステンレス
(SUS316L)

- 1 コロニー形成阻害試験：
細胞毒性なし
- 1 感作性試験（モルモット）：
皮膚反応なし
- 1 皮内反応試験（ウサギ）：
紅斑・浮腫・出血・壊死なし

図10 日本食品分析センターで行われた SUS316L の生体反応実験

また、固定器具と糸との接続部分の強度試験について、図11に示す。糸と固定器具の接続部は、吻合終了時には2ヵ所（図11-aとb）あることになるが、それぞれについて引っ張り実験を行ったところ、7-0 polypropylene1 縫合糸と同程度の強度があることが示された。

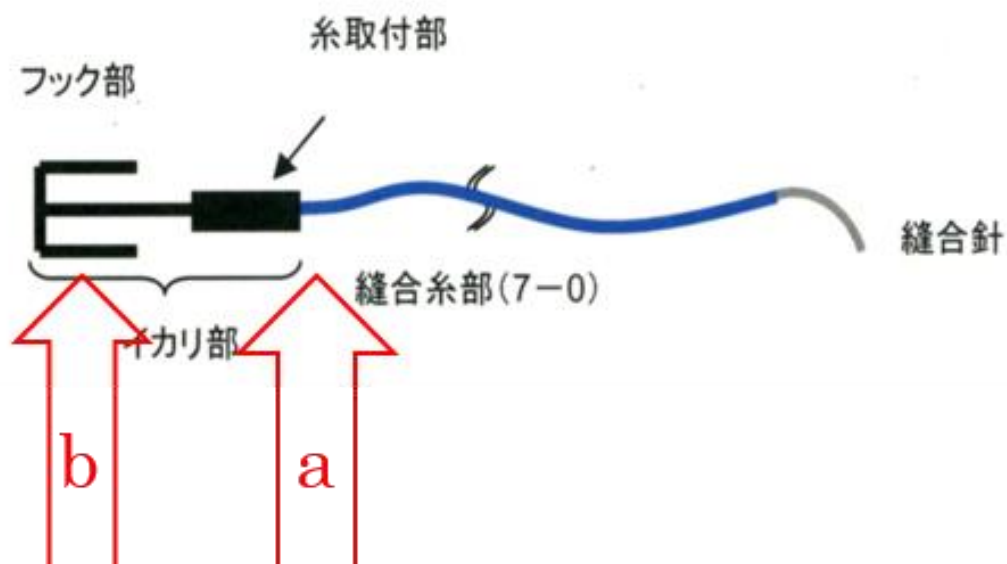


図11) オリンパス株式会社で行われたデバイスの強度実験

試験材料：縫合デバイス本体引っ張り試験
a. デバイスと7-0縫合糸接続部 (n = 10)
強度 1.008 N
b. 縫合糸カシメ部 (n = 10)
強度 1.531 N
(Reference: 7-0縫合糸破断強度規格：1.08 N)

図1 1) オリンパス株式会社で行われたデバイスの強度実験

デバイスに用いられる糸は通常の冠動脈吻合に使用される 7-0 または 8-0 polypropylene 縫合糸である。デバイスの糸長は、直視下手術では 20cm としたが、鏡視下手術用に新たに 5cm を作成した。どちらも、通常の糸 (45～60cm) と比べかなり短い。これは、①徒手的な結紮を要さないため、通常の糸ほどの長さは必要としないこと、②狭小スペースでの糸の取り回しがしやすいこと、③内視鏡カメラで全長が観察できることを考慮してこの長さとした。

ー直視下での前実験ー

我々のデバイスは、小切開視野での手術や鏡視下手術を想定して作製された。本実験の前に、デバイスの使用可能性や安全性について、前任者による直視下でのウサギ頸動脈バイパスモデルでの実験及び、ブタ冠動脈バイパスモデルでの前実験が行われた^[10]。

前実験では、吻合時間、手術時間において、有意差は認めなかったものの、

デバイス群の方がやや短時間であるという結果となった。これは、直視下ではるものの、結紮を省略できるというデバイスの特徴が現れた結果であると考え。また、病理所見では炎症細胞浸潤はデバイス群の方が軽度となった。これは、SUS316L の特徴が現れた結果であると考え。

前実験の結果から、我々が開発したデバイスの、従来の縫合糸に対する非劣性が示され。しかし、鏡視下手術を想定したデバイスであり、内視鏡下での実験を経る必要があると考えられた。

第二章 内視鏡下ウサギ頸動脈バイパスモデルでの 急性期実験

第二章 1. 概要

本実験は内視鏡下での吻合を行う性質上、手術器具の選定、手術方法の構築、手術手技の習熟に多大な時間を要した。手技の修練期間に行った 63 羽のウサギを後方視的に解析した。本実験プロトコールは、United States National Institute of Health による、The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals に基づいて作成され、東京大学動物実験倫理委員会の承認を得て、施行された。（承認番号：医-P13-061）

第二章 2. 方法

① 対象

本実験は東京実験動物株式会社（Tokyo, Japan）より搬入した、63 羽のニュージーランドホワイトラビット（New Zealand white rabbit：NZW）を用いて行った。全例オスを用い、体重は $3.25 \pm 0.26\text{kg}$ であった。

② 手術手順

1. 麻酔

すべての NZW は、ケタミン 100mg（第一三共プロファーマ、Tokyo、Japan）とキシラジン 20mg（バイエル薬品、Tokyo、Japan）の筋注により麻酔導入し、以後は適宜 30～60 分おきにケタミンとキシラジンの追加投与にて麻酔を維持した。

また、37 羽には 0.5%のイソフルラン（アッヴィ合同会社、Tokyo、

Japan）の吸入麻酔を併用した。術中は自発呼吸を維持し、マスクにて 3～6 L/分の酸素を吸入させた。2 羽のみ気管内挿管を行い、人工呼吸器管理下にイソフルランを併用した。手術開始前に、頸部正中に 1%キシロカイン（アストラゼネカ株式会社、Tokyo、Japan）2.5ml を用いて局所麻酔を行った。耳介に静脈ラインを確保し、維持輸液やヘパリン投与ラインとして使用した。

2. 手術

正中を切開し、右側頸動脈を露出した。次に、同側の頸静脈を剥離し、ヘパリン 1000 単位を耳介に確保した静脈ルートから静注した後、1.5～2.0cm 程度の間隔をおいて結紮し、その間を切断して遊離グラフトとした。

48羽はデバイスを用い（D群）、残りの15羽には従来の縫合糸（8-0 Prolene® ETHICON, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan）を用い（C群）吻合を行った。まず、頸動脈の中枢側と末梢側をブルドック鉗子でクランプし、15番メスを用いてまずは中枢側を切開し、1.25mm もしくは 1.50mm のコナリーシャント（日本メドトロニック株式会社、Tokyo, Japan）を挿入した。

次に、動脈の吻合口の中枢側と末梢側に2点支持の糸をかけた（D群では、中枢側と末梢側に頸動脈外→内、グラフト内→外にかけ、C群では、同様に糸かけを行った後、3回結紮を行った）。

2点支持を終えたところで、連続吻合直前に内視鏡外科手術用トレーニングボックス（エンドワークプロⅡ®, 株式会社京都科学, Kyoto, Japan）の上半分のポート部分を術野に被せ、そのポートからフレキシブル硬性鏡（VISERA ELITE®, オリンパス株式会社, Tokyo, Japan）を挿入し、鏡視下手術を再現した（図12）。また、鏡視下吻合には、バルブゲート持針器®, バルブゲート鑷子®（株式会社ユニメディック, Osaka, Japan）を用いて行った。



図1 2) 術野にエンドワークプロ II®を被せ、VISERA ELITE®を挿入した写真

鏡視下手術に移り、まずは NZW の左側 (Far Side) を中枢側から末梢側へ、頸動脈外→内、グラフト内→外の運針で連続縫合を行い対側の糸と固定した (図 1 3 -a)。その際、D 群ではデバイスの錨状部分に縫合糸を通して、持針器にて 2 回把持した。また、C 群では 7～8 回の結紮を行った。この操作は、以下の連続縫合終了時にも同様に行った。次にもう一方の糸で、NZW の右側 (Near side) を末梢側から中枢側へ、グラフト外→内、頸動脈内→外の運針で連続縫合を行い、対側の糸と固定し (図 1 3 -b)、端側吻合を行った。

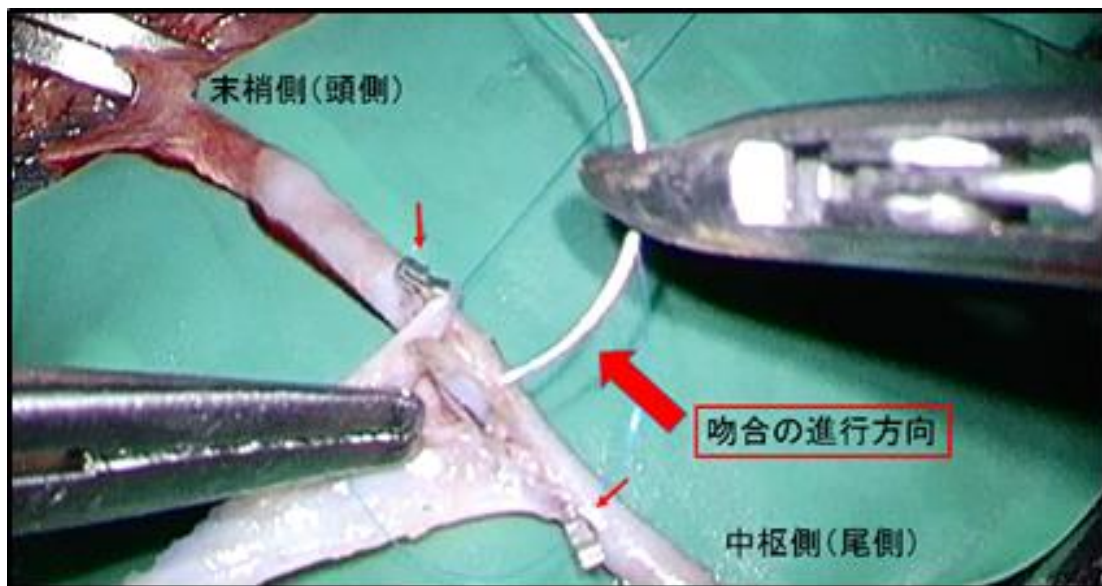


図1 3-(a) 左側吻合時の写真

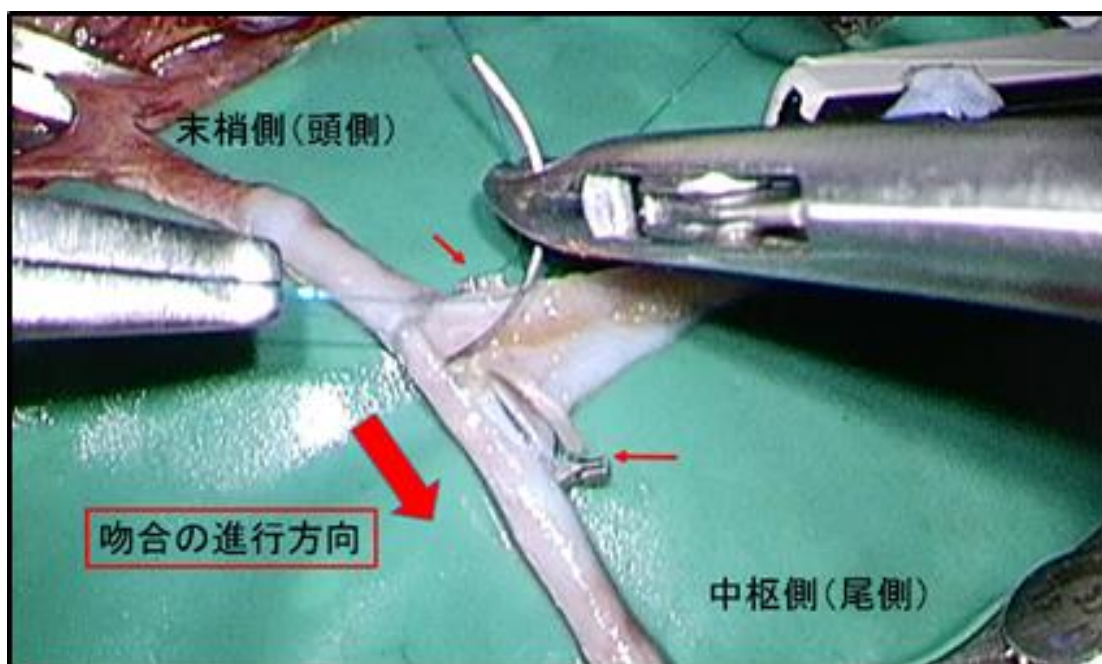


図1 3-(b) 左側吻合時の写真

- (a) *Far side* の中枢側から末梢側へ吻合を行い、対側のデバイスと固定。
- (b) *Near side* は末梢側から中枢側へ吻合を行い、対側のデバイスと固定し、
吻合は終了。

中枢側吻合終了後、頸動脈のクランプを解除し、止血を確認した後、再度クランプを行った。次に末梢側も同様に吻合を行った。両側の吻合が終了した後（図14-a）、吻合間の頸動脈を結紮切離した（図14-b）。止血を確認し、1%キシロカイン 2.5ml を用いて局所麻酔を行い、手術創を閉鎖した。

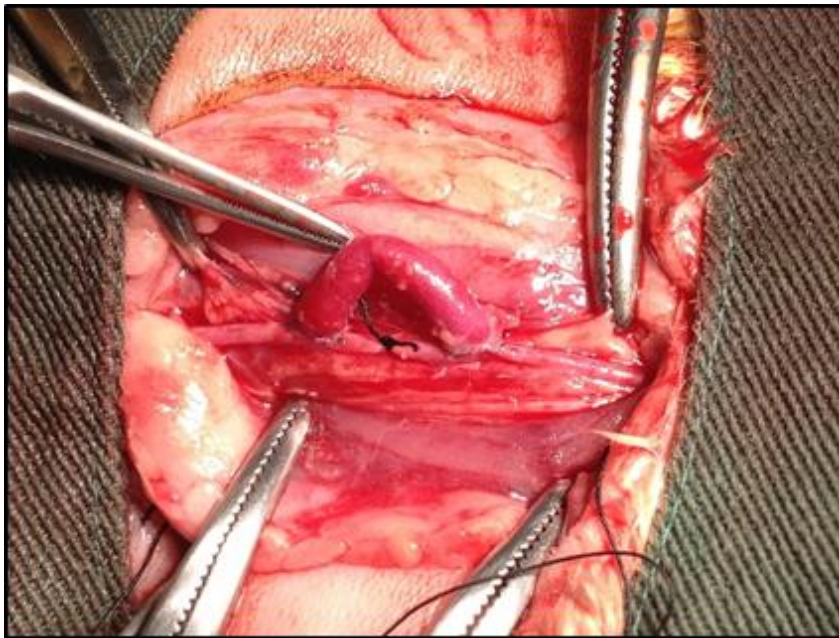


図14-(a) 吻合が終了した段階の写真

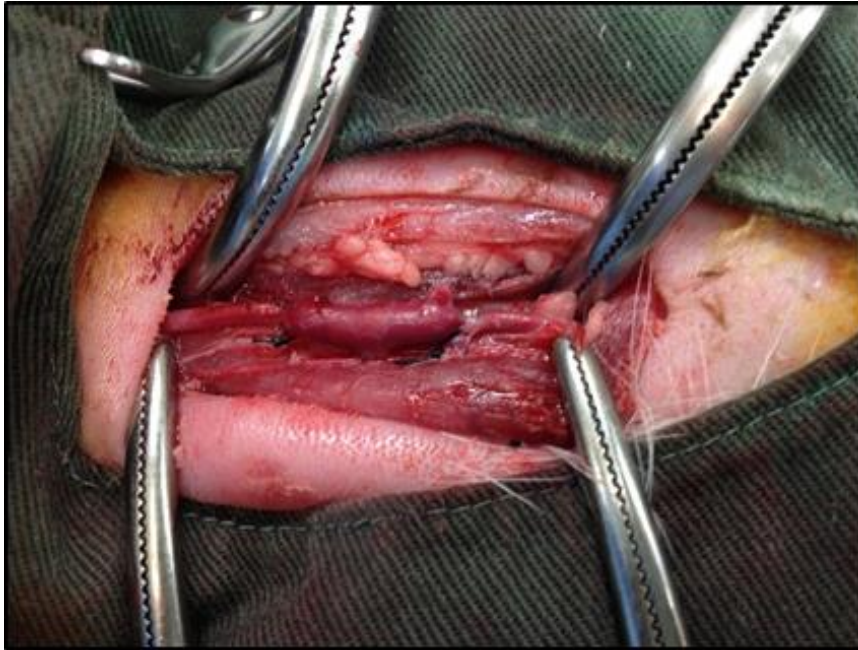


図 1 4-(b) 吻合間の頸動脈を結紮切離した後の写真

- (a) 中枢側と末梢側の吻合が終わった後、
- (b) その吻合間の頸動脈は結紮切離を行った。

③ 観察項目

1. 吻合時間

鏡視下での左側 (Far side) の吻合開始から右側 (Near side) の吻合終了までの時間と定義し、中枢側吻合と末梢側吻合でそれぞれ測定した。

2. 手術時間

頸部正中の皮膚切開開始から、創部縫合閉鎖終了までの時間と定義し、測定した。

3. グラフト血液流量

吻合終了直後に VeriQ（日本ビー・エックス・アイ、Tokyo, Japan）を用いてグラフト血流を測定した。

また、統計学的処理については、吻合時間、手術時間、血液流量を Microsoft Excel（Microsoft Inc., Washington, USA）に入力し各サンプルから平均値±標準誤差（SE）の値を出力した。平均値の差の検定には Student の t 検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

第二章 3. 結果

1. 吻合時間

図 1 5 に吻合時間の平均を示す。中枢側吻合では、D 群 : 16.6 ± 5.3 分、C 群 : 22.8 ± 7.6 分 ($p < 0.05$)、末梢側吻合では、D 群 : 16.3 ± 4.2 分、C 群 : 22.8 ± 6.0 分 ($p < 0.05$) という結果となり、中枢側吻合、末梢側吻合ともに D 群が有意に短時間となった。

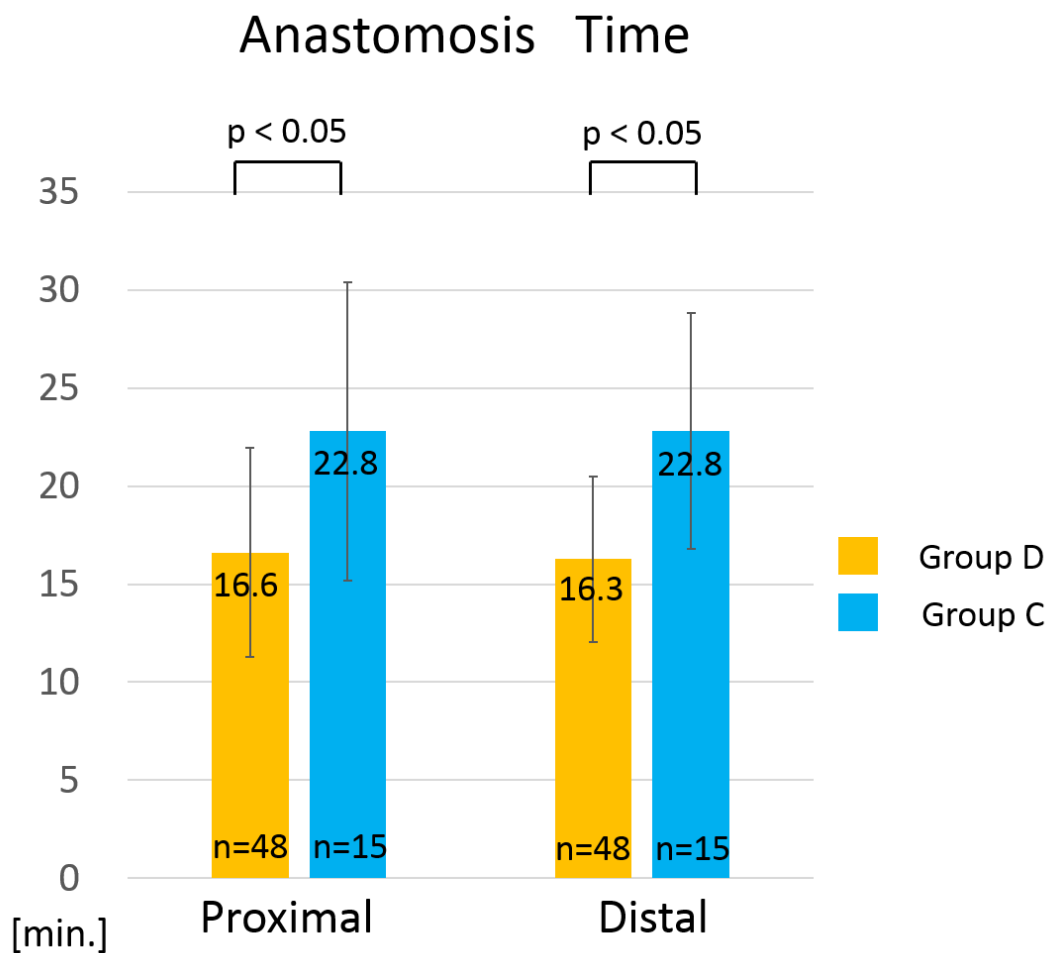


図 1 5) 吻合時間

2. 手術時間

図 1 6 に手術時間の平均を示す。手術時間は、D 群 : 113.0 ± 15.8 分、C 群 : 136.7 ± 20.6 分 ($p < 0.05$) という結果となり、手術時間は D 群が有意に短時間となった。

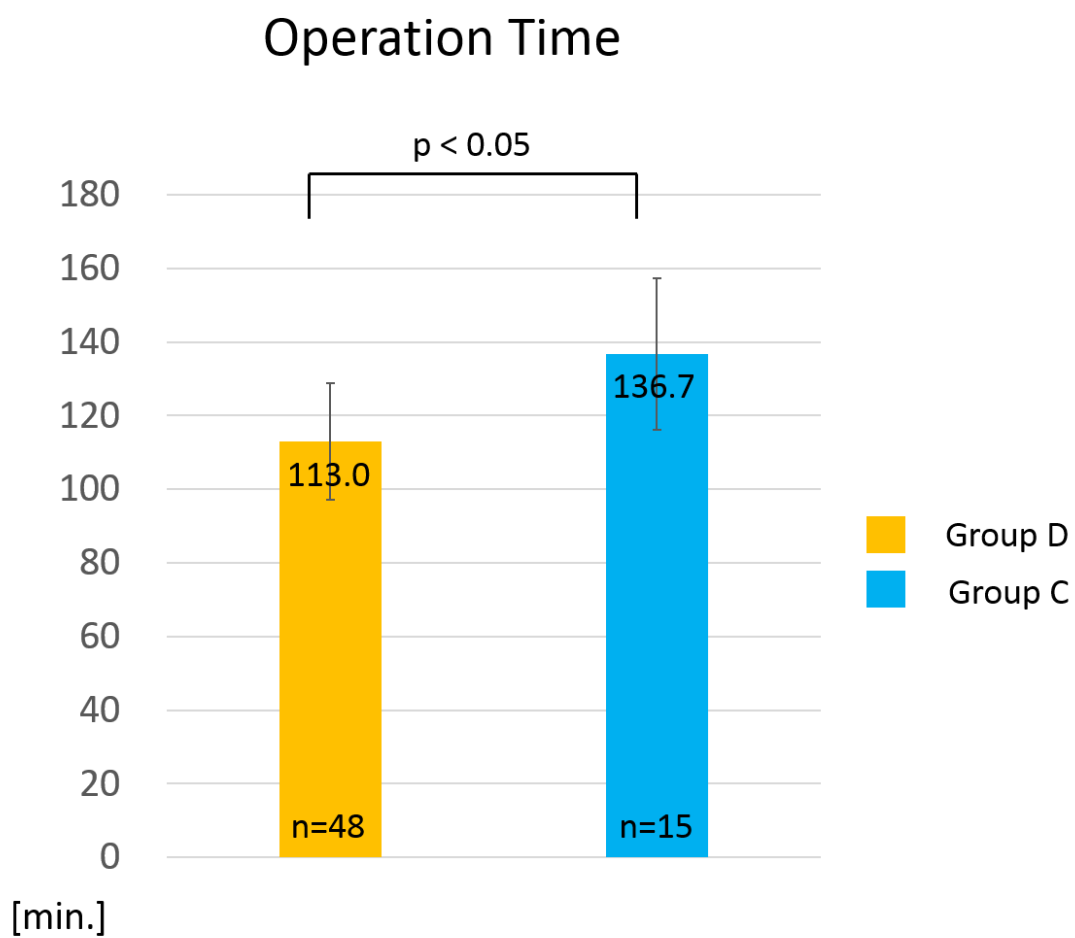


図 1 6) 手術時間

3. 血液流量

図17にグラフトの血液流量の平均を示す。血液流量は、D群： 19.9 ± 12.8 ml/min、C群： 12.1 ± 11.3 ml/min ($p < 0.05$) という結果となり、グラフトの血液流量はD群が有意に高流量となった

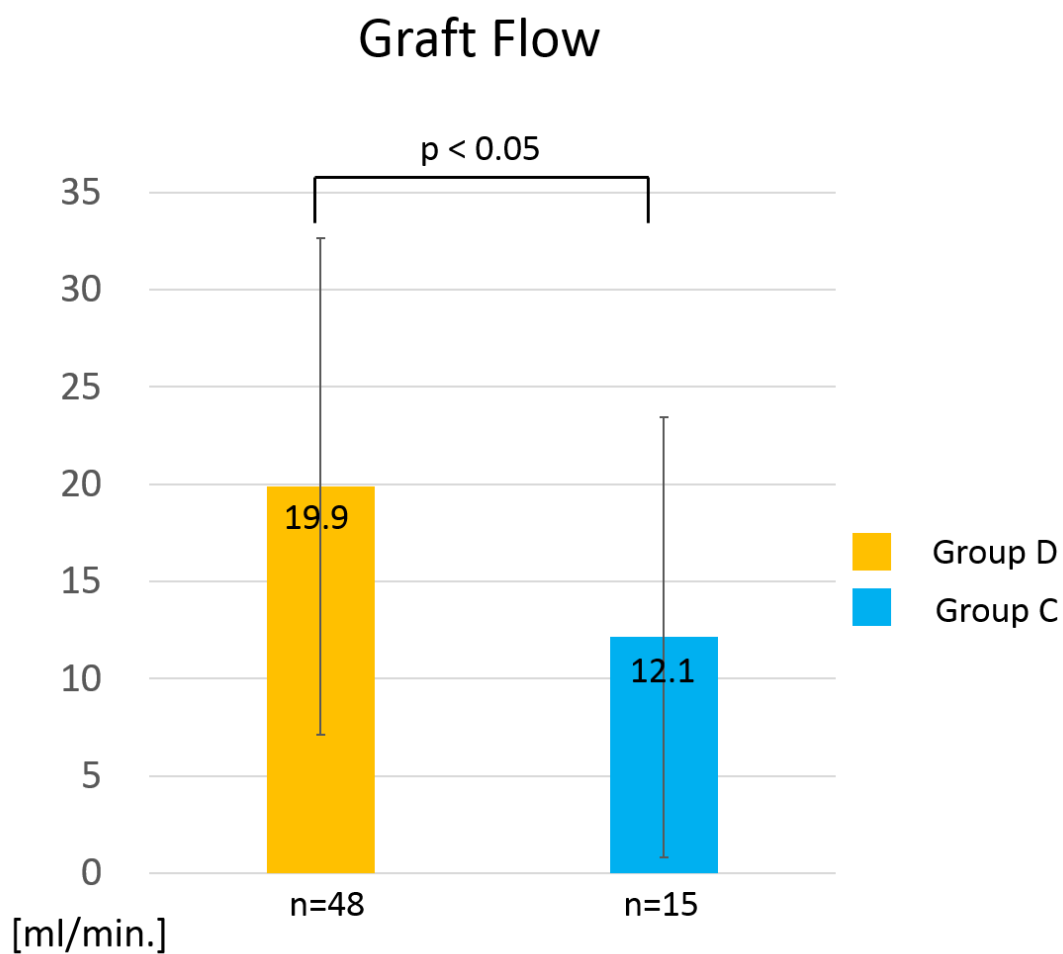


図17) グラフトの血液流量

第二章 4. 考察

本研究では、中枢側吻合時間、末梢側吻合時間、手術時間において、有意にデバイス群がコントロール群より短時間となった。1つの考えられる理由としては、デバイスを使用することにより、煩雑な結紮手技を省略できるという点である。従来の結紮手技は、内視鏡下手術では困難である。一方、デバイスでは「挟んで、持針器でつまむ」という単純な操作で完了することができる。内視鏡下手術である本実験において、その利点が顕著に表れたと考える。また、別の理由として、デバイスを用いた吻合では、対側に結紮糸がないために術野が簡潔に保たれるという点である。本実験では、中枢側と末梢側に2点支持をかけて手術を開始したが、従来群ではその時点で3回の結紮をおいた。これは、従来群では吻合開始前に若干吻合過程が進んで開始されたと考えることができるが、却って対側に結紮後の糸が残り、それが内視鏡手術であるために術野を煩雑にした。一方、デバイスでは対側はデバイスのアンカーがあるために、糸による煩雑さはなく、この違いが吻合時間や手術時間に現れたのではないかと推察する。通常のCABGでは、離れた状態のグラフトと冠動脈に数針ずつ糸掛けを行った後にグラフトを冠動脈に下ろして近づける、パラシュート法を用いて手術を行うため、この利点がより顕著に表れると期待する。また、グラフト血液流量にも有意差を認めたが、これは巾着縫合に起こりやすい「締めすぎ」が、

デバイスでは起こりにくいのではないかと推察する。直視下と違い、鏡視下手術では持針器と鉗子での器械結紮を行うため、従来の縫合糸では結紮の際に力が入りやすい。対し、デバイスでは持針器でつまむという単純な操作で完了するため、「締めすぎる」ということが起こりにくいと推察される。

第二章 5. 結論

本実験では、従来の縫合糸に対して、我々の開発した微小血管半自動吻合デバイスの有効性を、63羽のウサギ頸動脈バイパスモデルの急性期実験によって評価した。末梢血管の実験ではあったが、デバイスを用いることで、従来の縫合糸を使用した吻合方法より吻合時間や手術時間を短縮させることができ、吻合の質も向上するという有効性が示された。これらの結果から、我々の開発した微小血管半自動吻合デバイスは十分に臨床応用できるものと考えられるが、ウサギ頸動脈バイパスモデルでの慢性期実験による安全性評価や、鏡視下ブタ冠動脈バイパスモデルによる実験を経て、有効性や安全性をさらに評価する必要があると考えられた。

第三章 内視鏡下ウサギ頸動脈バイパスモデルでの 慢性期実験

第三章 1. 概要

本実験は第二章の内視鏡下ウサギ頸動脈バイパスモデルでの急性期実験を経て、手術手技が安定した後に行った 18 羽のウサギにて解析を行った。本実験プロトコールは、United States National Institute of Health による、The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals に基づいて作成され、東京大学動物実験倫理委員会の承認を得て、施行された。(承認番号：医-P13-061)

第三章 2. 方法

① 対象

本実験は東京実験動物株式会社 (Tokyo, Japan) より搬入した、18 羽の NZW を用いて行った。全例オスを用い、体重は $3.21 \pm 0.22\text{kg}$ であった。

② 手術手順

1. 麻酔

すべての NZW は、ケタミン 100mg とキシラジン 20mg の筋注により麻酔導入し、以後は 45 分おきにケタミン 50mg とキシラジン 20mg の追加投与にて麻酔を維持

した（ケタミンの追加は、1 回のみとした）。合計量は全例、ケタミン 150mg、キシラジン 80mg であった。術中は自発呼吸を維持し、マスクにて 6 L/分の酸素を吸入させた。手術開始前に、頸部正中に 1%キシロカイン 2.5ml を用いて局所麻酔を行った。

2. 手術

9 羽はデバイスを用い（D 群）、残りの 9 羽にはコントロールとして従来の縫合糸（8-0 Prolene®）を用い（C 群）吻合を行った。

手術手技は第二章と同様に行ったが、コロナリーシャントは全例 1.25mm を用いた。

③ 観察項目

I. 急性期評価項目

1. 吻合時間

鏡視下での左側（Far side）の吻合開始から右側（Near side）の吻合終了までの時間と定義し、中枢側吻合と末梢側吻合でそれぞれ測定した。手術時間には手術手技の習熟が関係する。本実験は、慢性期実験を行って手技に習熟した時点で行い、できる限り D 群と C 群を交互に手術した。

2. 手術時間

頸部正中の皮膚切開開始から、創部縫合閉鎖終了までの時間と定義し、測定した。

3. 急性期グラフト血液流量

吻合終了直後に VeriQ を用いてグラフト血流を測定した。

II. 慢性期評価項目

術後評価は 1 か月後、3 か月後、6 か月後に行う群に分けて行った。術後 1 病日に生理食塩水 20ml を皮下注射し、術直後の食思不振に対応した。術後 1 病日から通常の餌とともに 10mg/day のアスピリンを経口摂取で与えた。慢性期の評価の際の麻酔は、手術の際の麻酔と同様に行った。

4. 血管造影検査

右大腿動脈より 5Fr シースを留置し選択的に右頸動脈にカテーテルを挿入して C-arm X ray system (Siemens Medical Solutions, Bayern, Germany) を用いて吻合部を観察した。血管造影剤として Iomeprol (Iomeron®, Eisai, Tokyo, Japan) を注入して吻合部の開存率を評価した (図 18)。

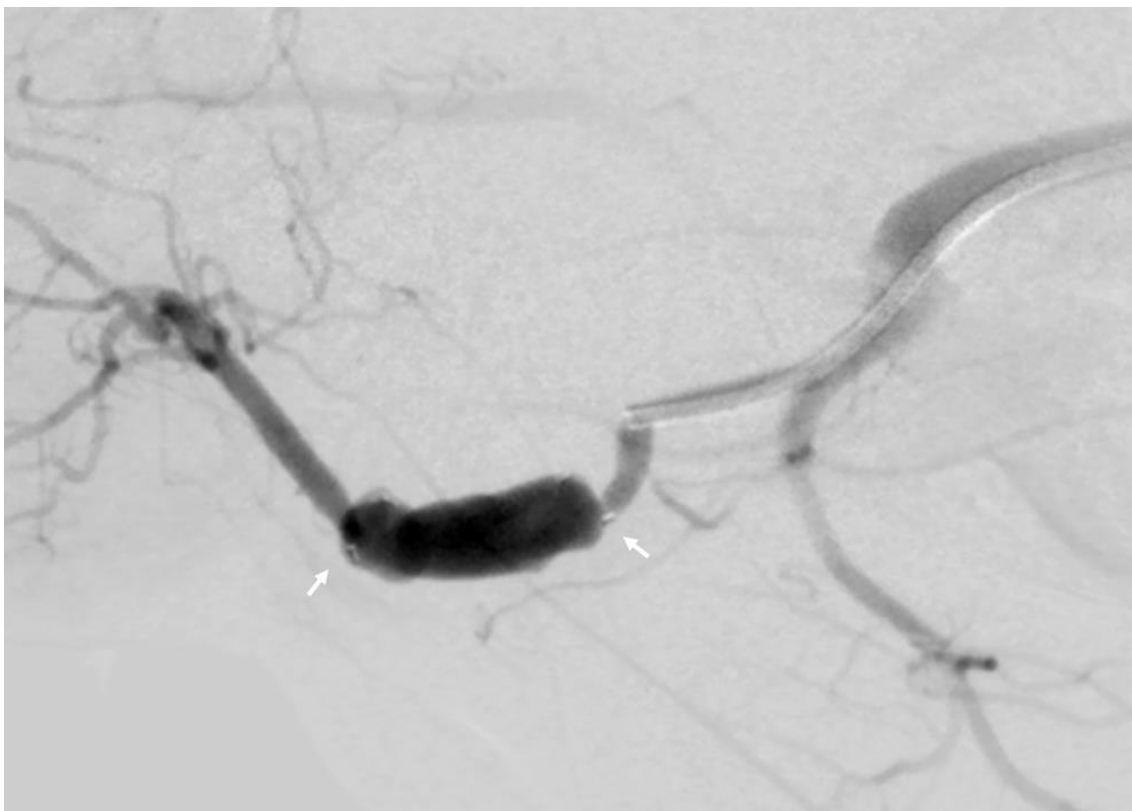


図18) 吻合部の造影画像

写真左が頭側、右が尾側

矢印にデバイスを確認することができる

5. 慢性期グラフト血液流量

血管造影検査終了後、グラフトが開存していた症例に対して、手術の際と同様に頸部正中を切開し、グラフトを慎重に露出し、VeriQを用いてグラフト血流を測定した。

6. 病理学的評価

1 か月、3 か月、6 か月に分けた観察期間において、上記の慢性期評価項目を行った後、血管造影検査にてグラフトが開存していた症例に対して(非開存症例では、グラフトはほぼ消退しており、病理検体の採取が不可能であった)、犠牲死後に吻合部を切り出し 10%ホルマリンで固定した。5 μ m の切片を作製し Hematoxylin-eosin (HE) 染色および Elastica-van-Gieson (EVG) 染色を行い、下記の項目を評価した。

・内膜肥厚：D 群ではデバイスのアンカー付近、C 群では縫合糸付近の内膜肥厚を観察し、その最も厚い場所で厚さを測定し、中膜弾性版の厚みとの比を算出した。1 羽あたり、中枢側と末梢側の 2 か所に吻合があり、そのそれぞれにつきデバイス (D 群) や結紮 (C 群) が 2 か所存在するため、1 羽につき計 4 か所のデバイスや結紮が存在する。その 4 か所の平均値を求め、比較した。

・線維増生：D 群ではデバイスのアンカー周囲の、C 群では縫合糸周囲の線維増生の有無を観察し、最も厚い場所で厚さを測定した。内膜肥厚と同様に、1 羽につき 4 か所の平均値を求め、比較した。

・細胞浸潤：高倍率視野（×400）において、動脈と静脈の接線（吻合線）の近傍の動脈側と静脈側 1 か所ずつ、吻合線から 1mm 離れた動脈側と静脈側 1 か所ずつ、吻合線直近の D 群ではデバイスのアンカー周囲、C 群では縫合糸周囲の 1 か所ずつの合計 6 か所を選び、1 視野のリンパ球、顆粒球、マクロファージの数を数え上げた。1 羽につき 4 か所のデバイスや結紮が存在するため、合計 24 視野の平均値を求め、比較した（図 1 9）。

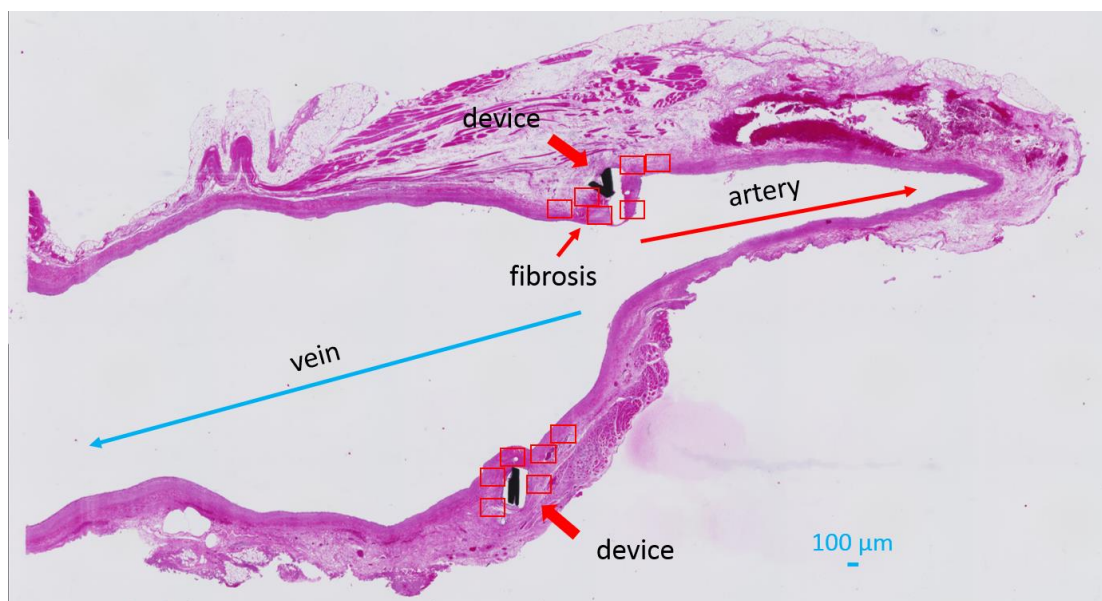


図 1 9) 病理所見 (HE 染色)

1 つのデバイスにつき、赤い四角で囲まれた部分 6 視野を計測した。

上図 1 吻合の視野には 12 視野あり、吻合は中枢側と末梢側に存在するため、合計 24 視野の平均値を 1 羽あたり求め、平均値を比較した。

また、D 群と C 群の経時的な病理所見を図 2 0 に示す。

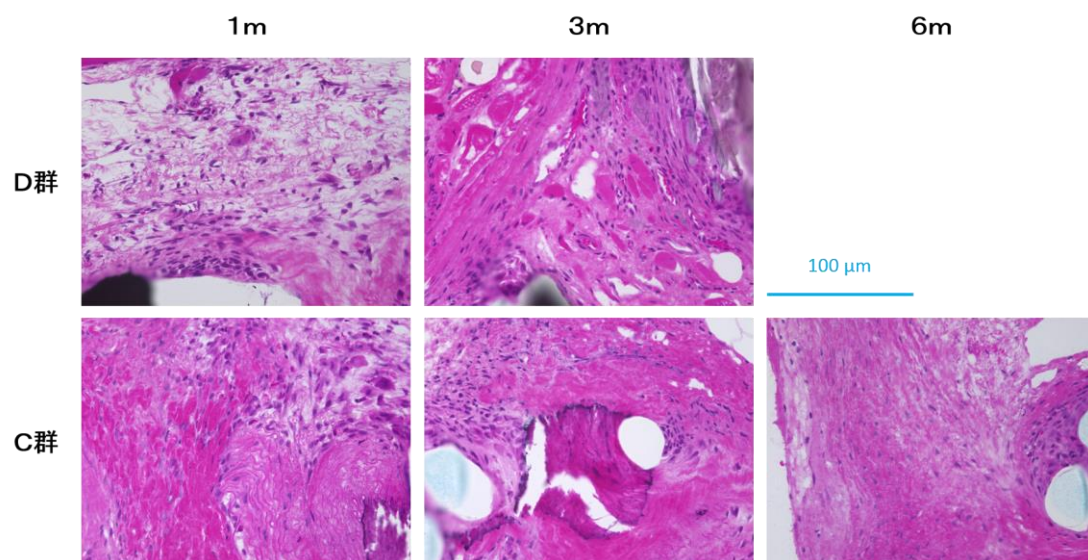


図 2 0) 病理所見 (HE 染色)

統計学的処理については、第二章と同様に評価した。

第三章 3. 結果

I. 急性期評価項目

1. 吻合時間

図 2 1 に吻合時間の平均を示す。中枢側吻合では、D 群：14.9±3.6 分、C 群：21.3±7.0 分（ $p < 0.05$ ）、末梢側吻合では、D 群：14.2±2.9 分、C 群：22.3±4.8 分（ $p < 0.05$ ）という結果となり、中枢側吻合、末梢側吻合ともに D 群が有意に短時間となった。

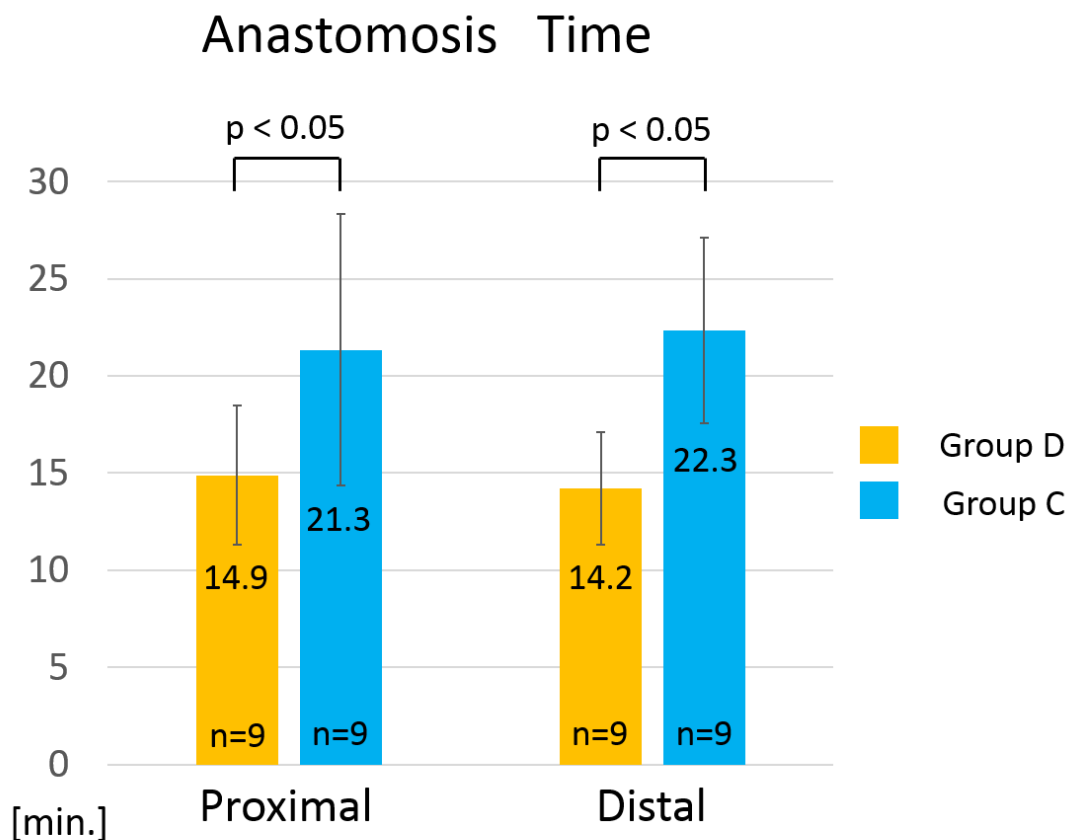


図 2 1) 吻合時間

2. 手術時間

図 2 2 に手術時間の平均を示す。手術時間は、D 群：106.6±12.1 分、C 群：136.6±11.8 分（ $p < 0.05$ ）という結果となり、手術時間は D 群が有意に短時間となった。

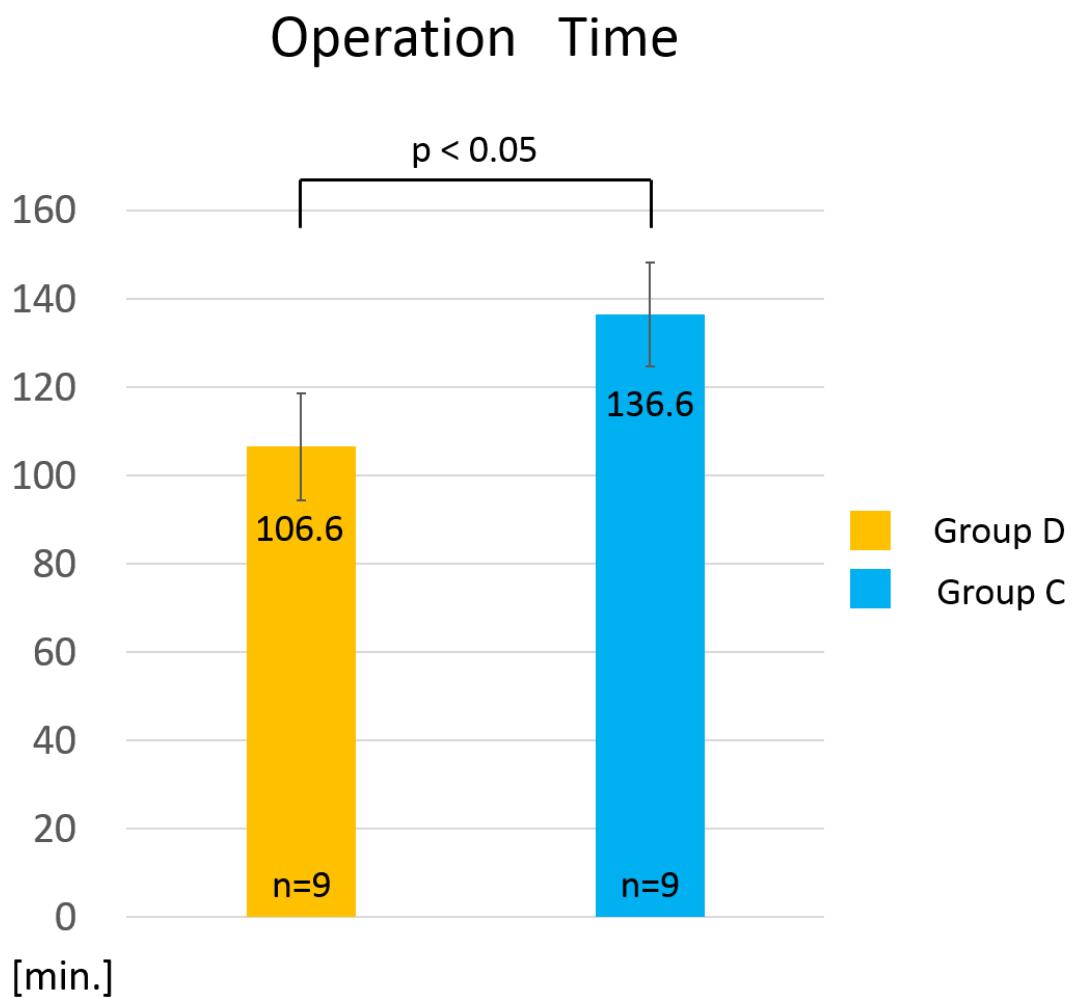


図 2 2) 手術時間

3. 急性期血液流量

図 2 3 にグラフトの急性期血液流量の平均を示す。血液流量は、D 群：21.8 ±4.8 ml/min、C 群：11.2±6.9 ml/min ($p < 0.05$) という結果となり、グラフトの血液流量は D 群が有意に高流量となった

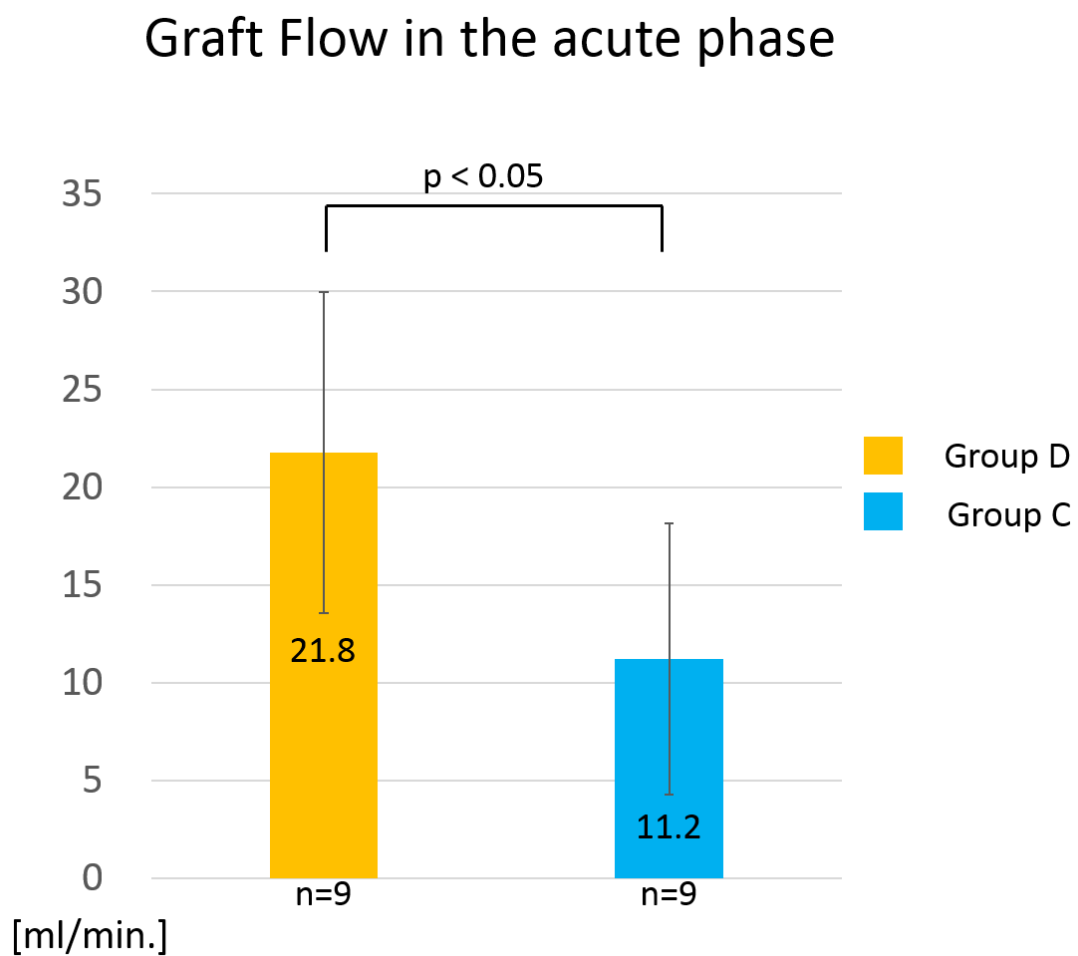


図 2 3) グラフトの急性期血液流量

Ⅱ．慢性期評価項目

18羽のウサギを、術後1か月、3か月、6か月の群に分け、D群ではそれぞれ、3羽、4羽、2羽、C群ではそれぞれ4羽、3羽、2羽として評価を行った（D群でもC群と同様の4羽、3羽、2羽とする予定であったが、犠牲死の時期がずれ込み、上記の振り分けとなった）。

4. 血管造影

5. 慢性期血液流量

図24に血管造影にて評価したグラフトの開存率と、慢性期血液流量を示す。

D群では、経過とともに開存率が低下している。

| | Group D | | Group C | |
|----|---------------|--|---------------|--|
| 1m | 100% (3/3) | 19 ml/min 18 ml/min 16 ml/min | 50% (2/4) | occlusion 10 ml/min occlusion 11 ml/min |
| 3m | 50% (2/4) | 23 ml/min 24 ml/min occlusion occlusion | 100% (3/3) | 24 ml/min 15 ml/min 26 ml/min |
| 6m | 0% (0/2) | occlusion occlusion | 50% (1/2) | occlusion 24 ml/min |

図24) グラフトの開存率と慢性期血液流量

6. 病理学的評価

・内膜肥厚

図 2 5 に内膜肥厚の平均を示す。1 か月では、D 群の方が軽度であるという傾向があるものの、有意差は認めなかった。3 か月では両群ともほぼ同程度であった。C 群では、有意に 1 か月から 3 か月にかけて、減少していた。

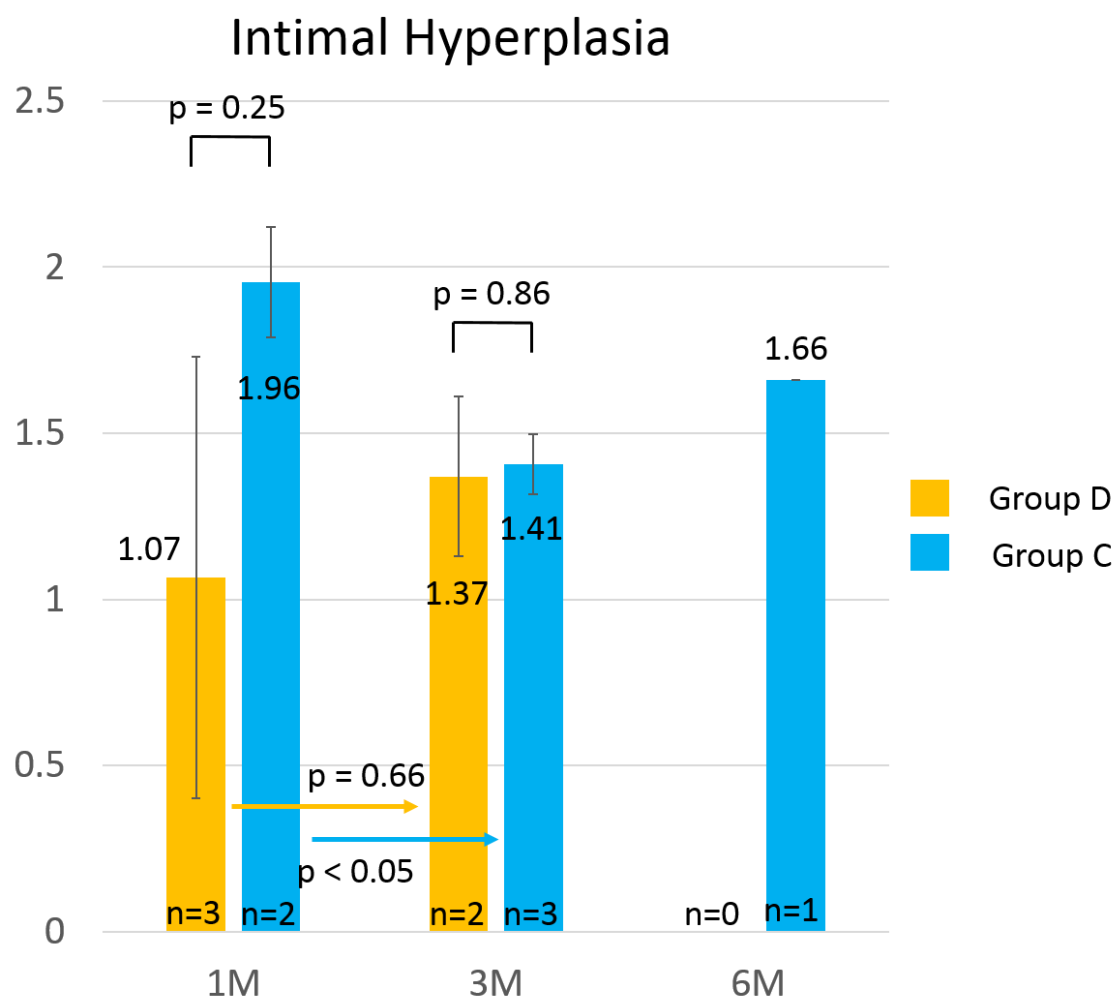


図 2 5) 内膜肥厚

・線維増殖

図 2 6 に線維増殖の平均を示す。1 か月、3 か月ともに D 群の方が軽度であるという傾向があるものの、有意差は認めなかった。また、線維増殖は 1 か月から 3 か月になるに従って、軽減する傾向にあり、C 群では有意差を認めた。

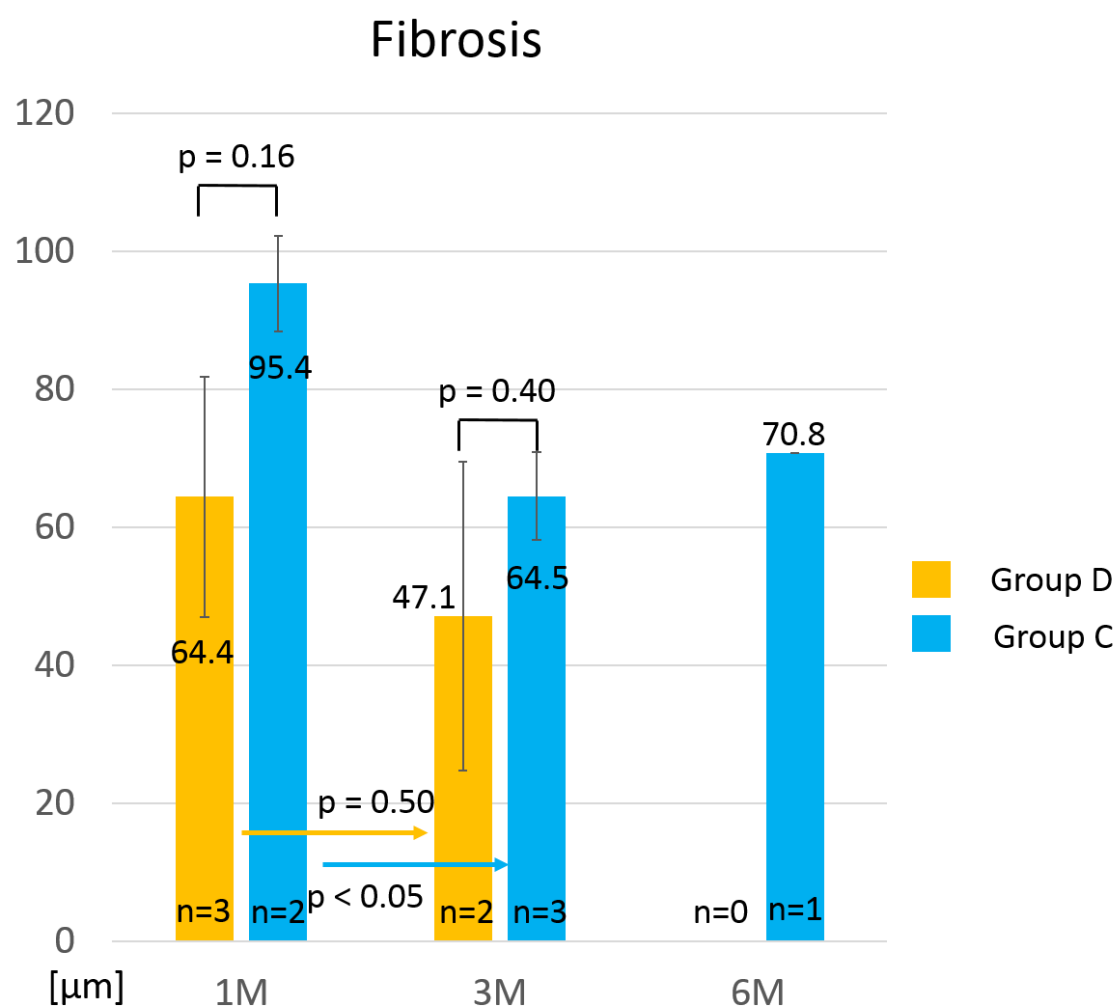


図 2 6) 線維増殖

・リンパ球

図 2 7 にリンパ球数の平均を示す。1 か月、3 か月ともに両群間に有意差は認めなかった。また、リンパ球数は 1 か月から 3 か月になるに従って、有意に減少した。

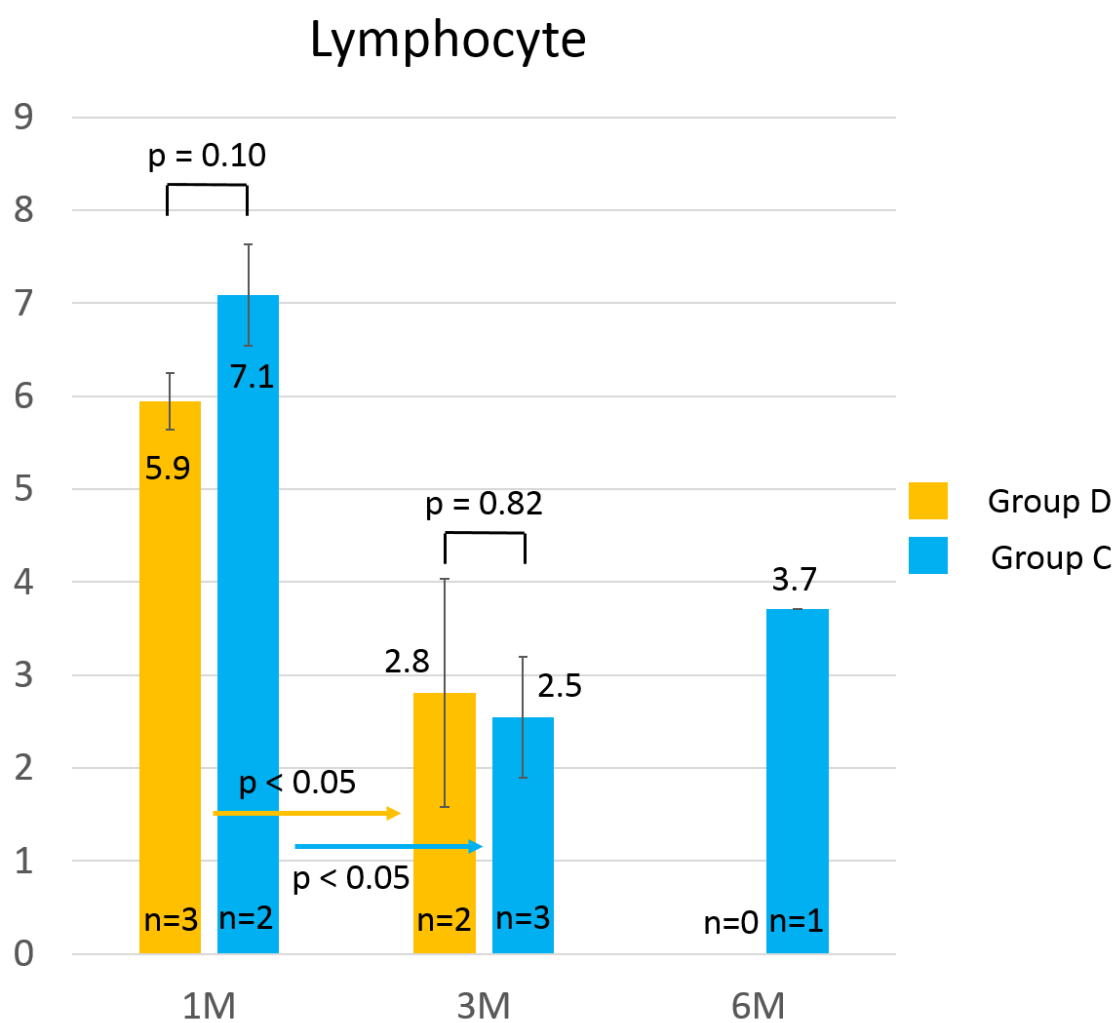


図 2 7) リンパ球

・顆粒球

図 2 8 に顆粒球数の平均を示す。1 か月では、D 群の方が有意差を持って少なかった。また、顆粒球数は 1 か月から 3 か月になるに従って、両群とも有意に減少した。

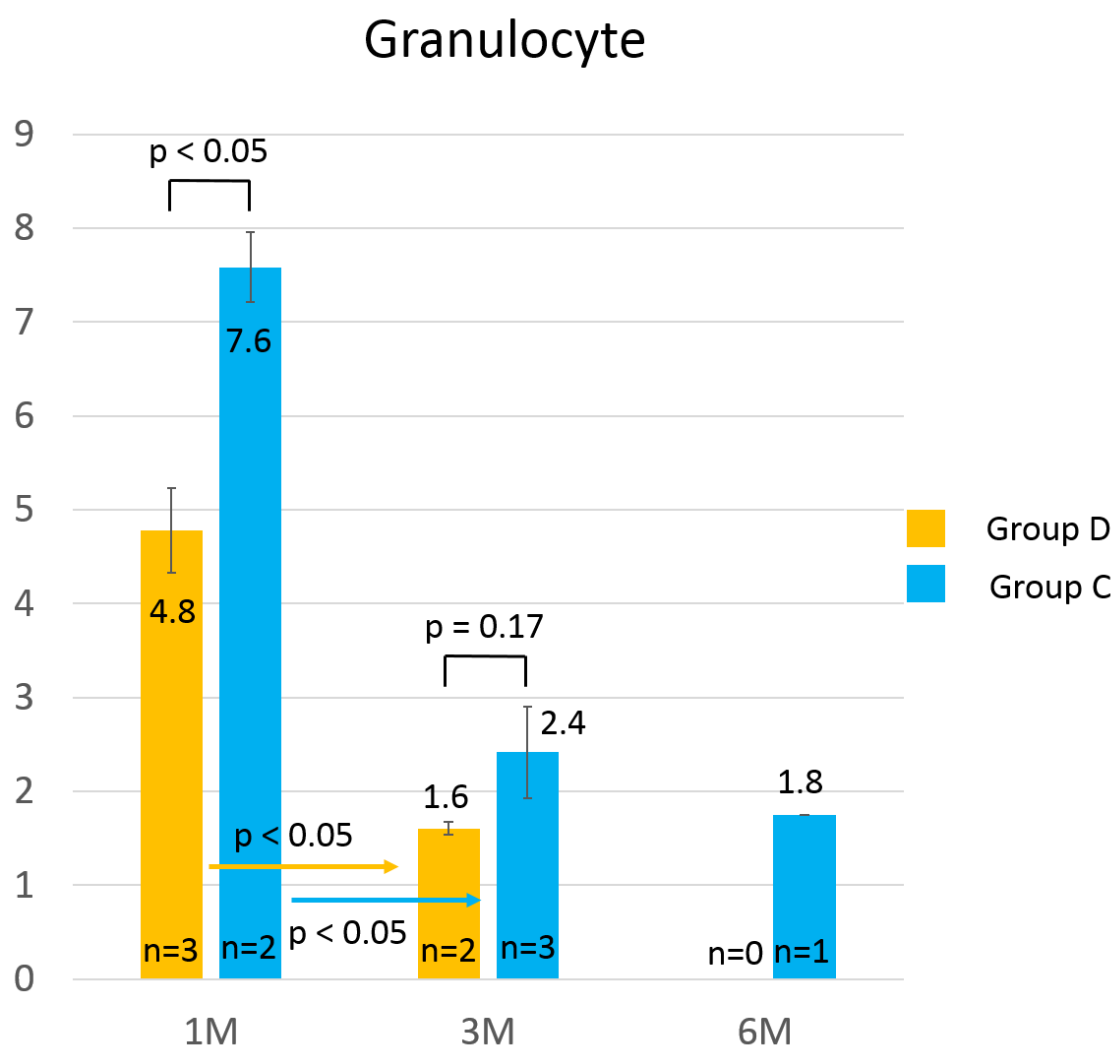


図 2 8) 顆粒球

・マクロファージ

図 2 9 にマクロファージ数の平均を示す。1 か月、3 か月ともに有意差を認めなかった。また、マクロファージ数は C 両群とも 1 か月から 3 か月になるに従って減少し、C 群では有意差を認めた。

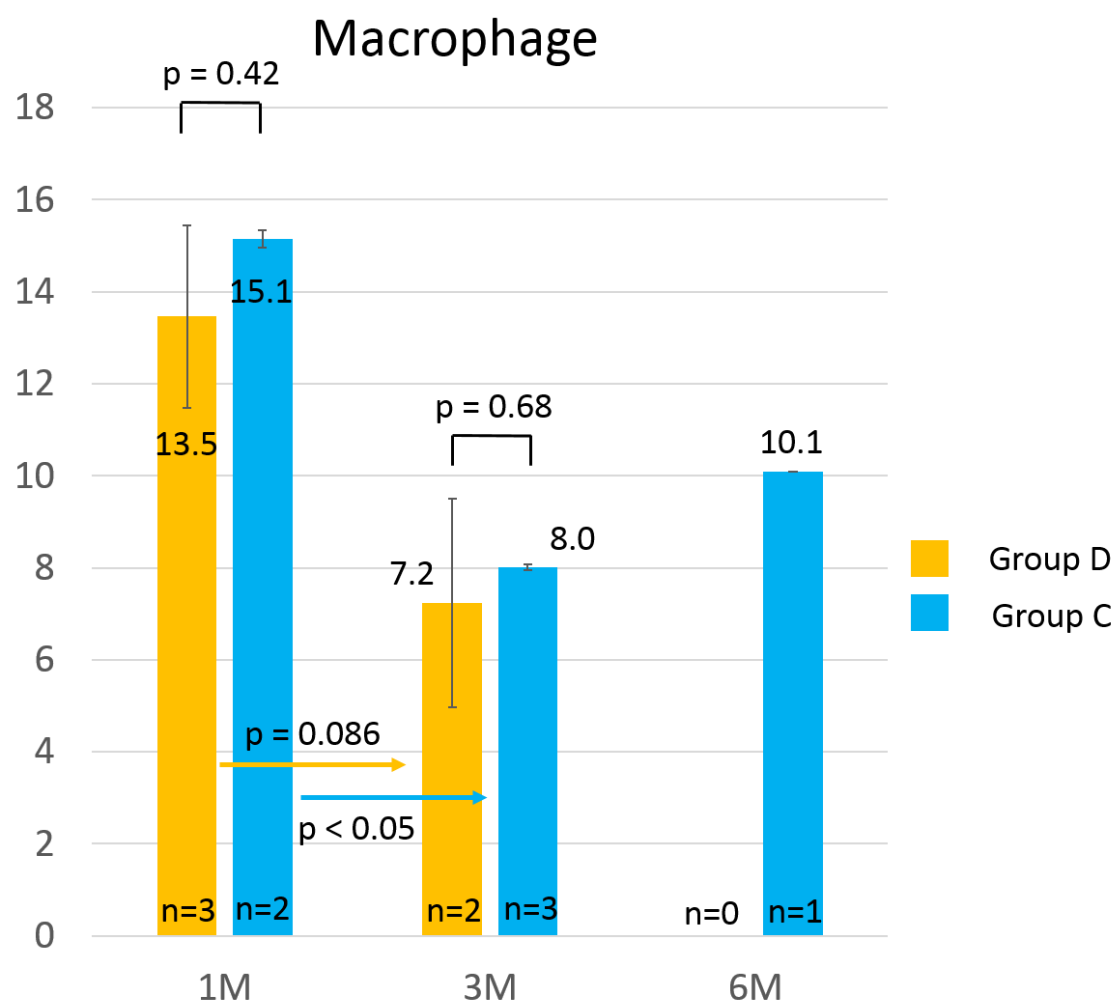


図 2 9) マクロファージ

第三章 4. 考察

本研究では、急性期評価項目である中枢側吻合時間、末梢側吻合時間、手術時間、急性期グラフト血液流量において、有意にデバイス群がコントロール群よりも優れていた。これは、第二章の実験結果と同様であり、前章で述べた考察を裏付ける結果となった。

慢性期のグラフト開存所見では、デバイス群では経過とともに開存率が低下する結果となった。しかし、頸部を再切開して慢性期のグラフトを観察したところ、閉塞症例はどの観察月の症例でも、グラフトは消退して索状構造物を認めるのみとなっており、閉塞原因は手術時の手技によるものの可能性が高いと考えられる。本実験では、グラフト吻合間の動脈を結紮切離して、グラフトを直線化したが、その為に動脈とグラフトの吻合部分が屈曲し、技術的な要因で慢性期の閉塞が多くなってしまったと考える。また、症例数も少なく、本実験のみでは、デバイス群が時間経過とともに開存率が低下するとは断定できないと考える。

病理学的評価の結果、線維増殖と内膜肥厚ではデバイス群がやや反応が軽度である傾向があったが、有意差は認めなかった。炎症細胞浸潤では、顆粒球において、デバイス群が有意に少なかった。これは、デバイス群ではデバイス周囲を、コントロール群では縫合糸周囲をカウントしており、縫合糸は、SUS316L

で作製されたデバイス群のアンカー部分と比較して炎症反応が起こり易い為に、両群に有意差が生じたものとする。デバイス群にも縫合糸は使用されており、この病理所見をもってコントロール群よりもデバイス群が、炎症反応は軽度と断定することはできないが、コントロール群との同程度の安全性があるということとは可能であるとする。

第三章 5. 結論

本実験では、従来の縫合糸に対して、我々の開発した微小血管半自動吻合デバイスの有効性と安全性を、18羽のウサギ頸動脈バイパスモデルの慢性期実験によって評価した。末梢血管の実験ではあったが、デバイスを用いることで、従来の縫合糸を使用した吻合方法より吻合時間や手術時間を短縮させることができ、吻合の質も向上するという有効性が示された。また、慢性期の開存性や流量においても従来の縫合糸に対しての同程度の有効性が示された。病理学的評価では、デバイス群において炎症細胞浸潤が軽度である結果となったが、これは前述の通り、デバイス群はアンカー周囲を、コントロール群は縫合糸周囲を計測した為であるとする。しかし、病理学的所見からは、少なくとも従来の縫合糸と同程度の安全性はあるということは可能であるとする。これらの結果から、我々の開発した微小血管半自動吻合デバイスは十分に臨床応用でき

るものと考えられる。本実験は静脈グラフトの吻合であり、より臨床に近い実験を経て、有効性や安全性の評価する必要があると思われた。我々の開発したデバイスは、内鏡視下手術におけるヒトの冠動脈バイパス手術での使用を想定しており、次章の内鏡視下ブタ冠動脈バイパスモデルは前臨床実験として適切であると考えられた。

第四章 内視鏡下ブタ冠動脈バイパスモデルでの実験

第四章 1. 概要

本実験は第二章、第三章の内視鏡下ウサギ頸動脈バイパスモデルでの急性期実験、慢性期実験を経て、大動物における冠動脈バイパス術での評価を目的に、11頭のブタにて解析を行った。本実験プロトコールは、United States National Institute of Health による、The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals に基づいて作成され、東京大学動物実験倫理委員会の承認を得て、施行された。（承認番号：医-P14-074 および、医-H14-225）

第四章 2. 方法

① 対象

本実験は富士マイクラ株式会社（Shizuoka, Japan）より搬入した、11頭のマイクロミニピッグ（Micro Mini Pig：MMP）を用いて行った。全例オスを用い、体重は 24.29 ± 2.01 kg であった。

MMP とはアメリカ産のポットベリーミニブタより開発・育種を行い、種の固定に成功した実験用ブタであり、2009年4月から富士マイクラ株式会社にて、販売・育種が行われている。特徴として、ミニブタよりもさらに小型であり、月齢12における体重は15kgほどである。このことから、慢性期実験による飼育

動物の「大きくなりすぎる」といった問題を解決する、次世代の実験動物であると期待されている。(図3 1～図3 3)

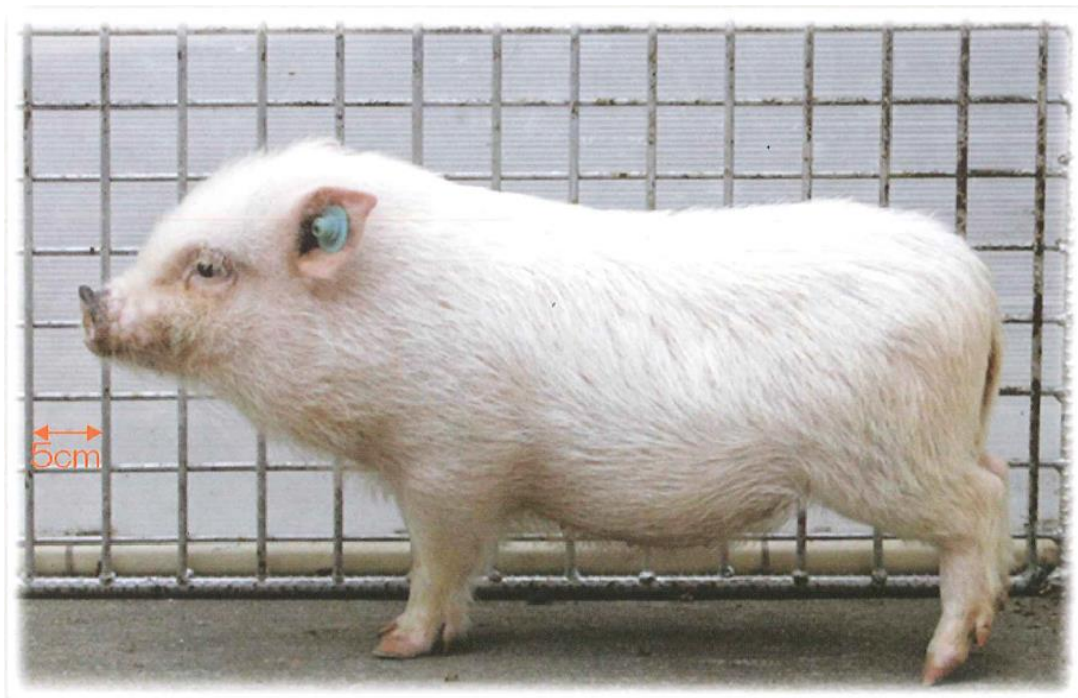


図3 1) MMP

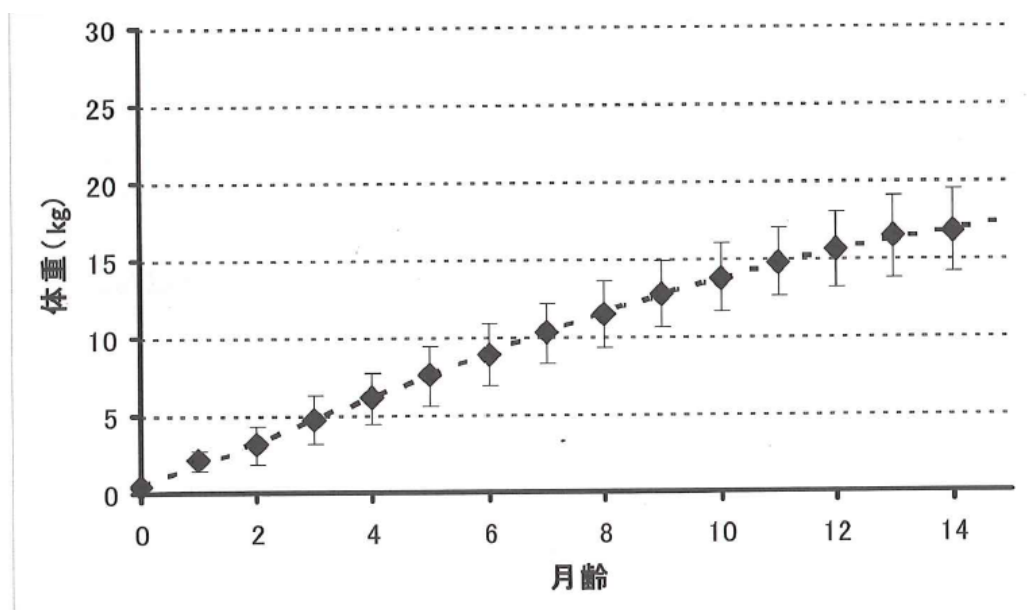


図3 2) MMP 体重推移

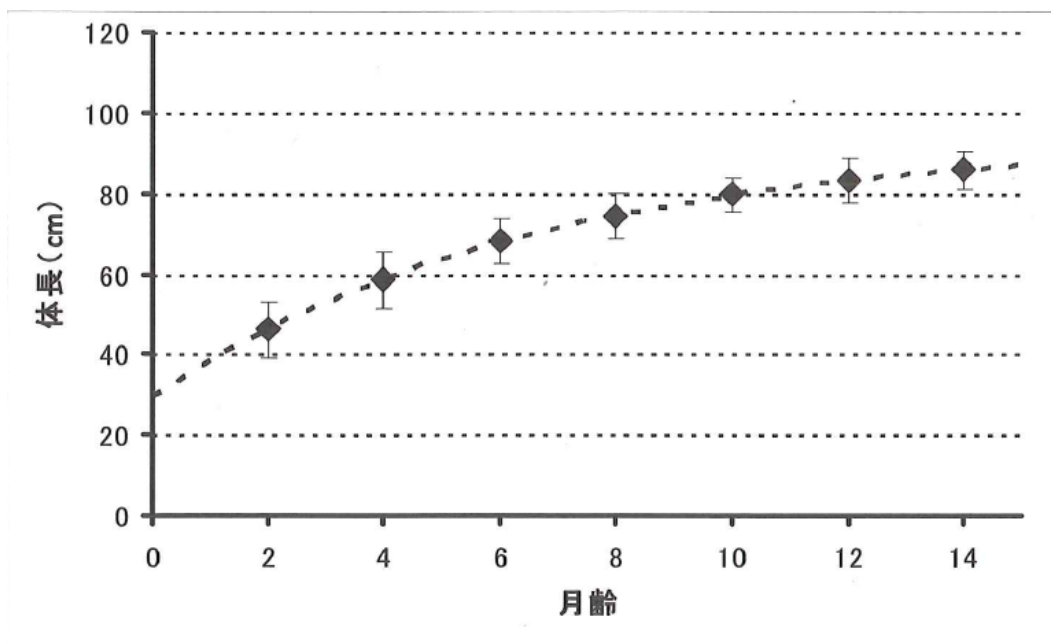


図 3 3) MMP 体高推移

② 手術手順

1. 麻酔

すべての MMP は、ミダゾラム 15mg (アステラス製薬株式会社, Tokyo, Japan)、キシラジン 60mg、アトロピン 0.5mg (テルモ株式会社, Tokyo, Japan) の筋注により麻酔導入し、鎮静が得られた段階で気管内挿管を行い、人工呼吸器管理下に 0.5~1.5% のイソフルランにて麻酔維持を行った。

2. 手術準備

手術に先立ち、耳介に静脈ラインを2本確保し、1本を維持輸液とヘパリン等の薬剤投与ラインとし、もう1本にはリドカイン 3mg/hr（高田製薬株式会社, Tokyo, Japan）の持続注射を行い、心臓操作時の致死的不整脈の予防を行った。

次に、右頸部を4cm程度切開し、右頸動脈を露出し、タバコ縫合において4Frのシースを挿入し、動脈圧ラインとしてモニタリングを行った。

3. 手術

胸骨正中切開を行い開胸した後、左内胸動脈（Left internal thoracic artery : LITA）を注意深く採取し、15cm程度を有茎グラフトとした。

7頭はデバイスを用い（D群）、残りの4頭には従来の縫合糸（7-0 Prolene® ETHICON, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan）を用い（C群）吻合を行った。

グラフト採取後、心膜を切開し、心臓を露出した。吻合のターゲット血管である左前下行枝（Left anterior descending artery : LAD）を観察し、吻合部位を決め、オクトパススタビライザー®（日本メドトロニック株式会社, Tokyo, Japan）を用いて吻合部位の拍動を制御した。次に、耳介に確保した静脈ラインから、ヘパリン 300 単位/kg を投与した後、LITA の末梢側を離断した。LITA を離断する際には free flow が良好であることを確認した。次に、LAD 吻合部の中

枢側を、リトラクト・オ・テープ®（テクノウッド株式会社, Tokyo, Japan）を通し、締めることで血流を制御しながら、LAD を尖刃で切開して 1.75mm もしくは 2.00mm のコロナリーシャントを挿入し、末梢側の還流を維持した。

ここまですを直視下に行い、吻合直前に内視鏡外科手術用トレーニングボックスの上半分のポート部分を術野に被せ、そのポートからフレキシブル硬性鏡を挿入し、鏡視下手術を再現した。鏡視下吻合には、ウサギ頸動脈バイパスモデルと同様にバルブゲート持針器®、バルブゲート鑷子®を用いて行った。

LITA-LAD 吻合は Far side（吻合口の 9 時の位置）から時計回りに行い、LITA 外内、LAD 内外で運針を行った。通常、冠動脈バイパス術ではパラシュート法を使用するが、内視鏡下ではパラシュート法でグラフトを下す前の糸が煩雑になりやすく、1 針をかけてグラフトを下し、グラフトが可能な限り動かないようにすることで内視鏡下の手術を可能とした。

Far side から時計回りに連続吻合を行い（図 3 4）、1 周して最後の 2 針程度は締めずに、まずは LITA をクランプしていた鉗子を外し、次にコロナリーシャントを引き抜き空気抜き後に、糸を引いて締めて縫合糸の対側と固定し吻合を終了した（図 3 5）。その際、D 群ではデバイスの錨状部分に縫合糸を通して、持針器にて 2 回把持した。また、C 群では 7～8 回の結紮を行った。ここまですを内視鏡下に行った。図 3 6 に吻合完了図を示す。

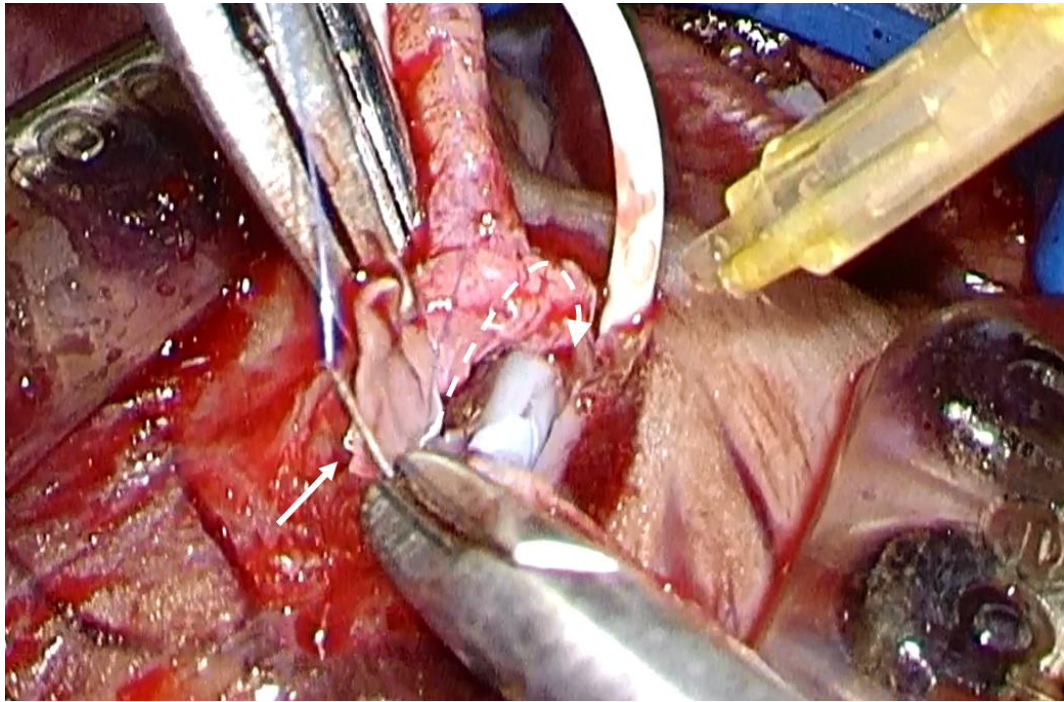


図3 4) LITA-LAD 吻合

Far side から吻合を開始し、時計回りに連続吻合を進める

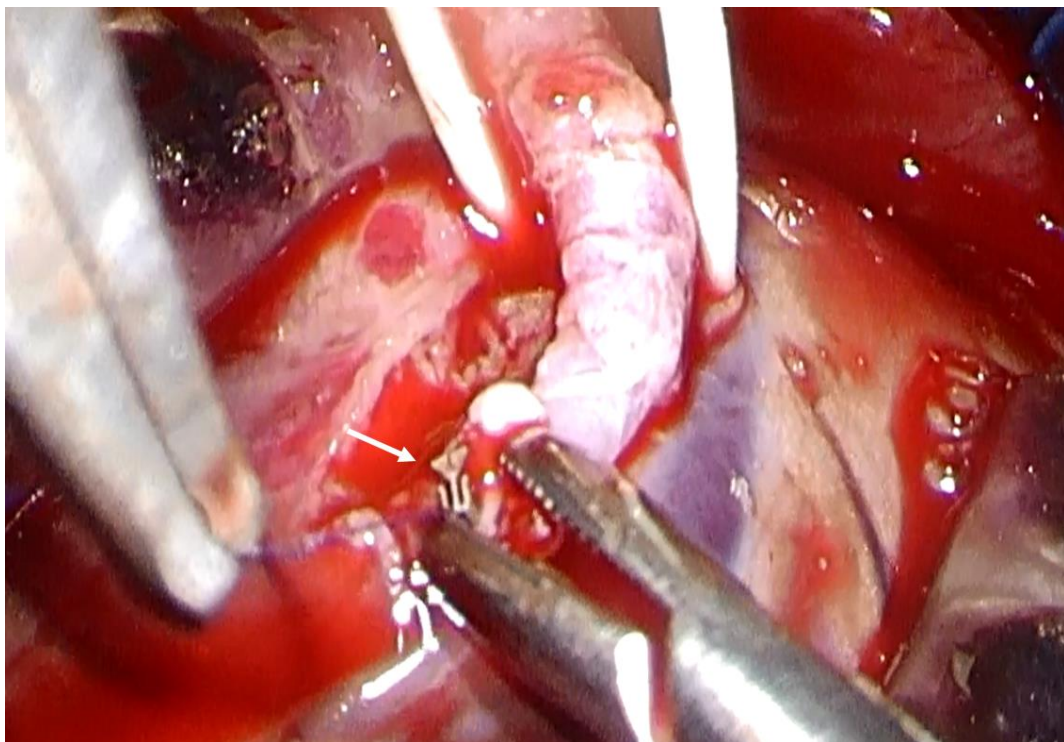


図3 5) 連続吻合後、デバイスを固定している図

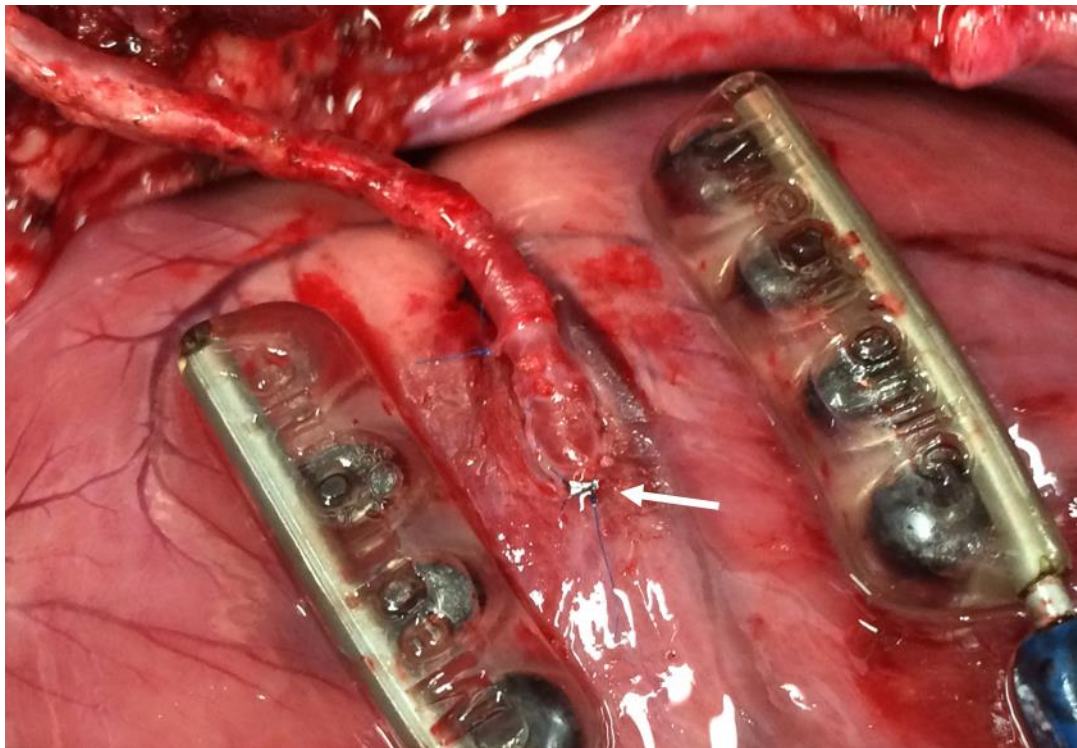


図36) 吻合完了後

矢印はデバイスを示す

止血を確認した後、LITAのアライメントを保持する目的で、LITAの外膜を心外膜に1針固定した。心膜は当初閉鎖としたものの、グラフトが圧迫されたと考えられる致死的不整脈を3頭認めたため、4頭からは心膜は開放のままとした。胸骨はワイヤーを用いて閉鎖し、閉胸を行い、手術を終了した。

次に、動脈圧ラインに使用した4Frシースを抜去し、右頸動脈を修復後して止血を確認し、右頸部を閉創した。

③ 観察項目

I. 急性期評価項目

1. 吻合時間

鏡視下での LITA-LAD 吻合の開始から終了までの時間と定義し、測定した。

2. 手術時間

正中切開開始から、正中創部縫合閉鎖終了までの時間と定義し、測定した（頸部切開と創閉鎖は含めない）。本実験も、手技習熟が手術時間に与える影響を考慮し、東京実験動物株式会社（Tokyo, Japan）より搬入した、11 頭の三元豚で手術練習を行った後に、できる限り D 群と C 群を交互に手術した。

3. 急性期グラフト血液流量

吻合終了直後に VeriQ を用いてグラフト血流を測定した。

II. 慢性期評価項目

術後評価は 1 か月後、3 か月後に行う群に分けて行った。術後 1 病日から通常の餌とともに 100mg/day のアスピリンを経口摂取で与えた。慢性期の評価の際の麻酔は、手術の際の麻酔と同様に行った。

4. 血管造影検査

右大腿動脈より 5Fr シースを留置し可能な限り LITA まで選択的にカテーテルを挿入して（LITA への選択造影が困難な場合には、右鎖骨下動脈までの選択造影とした）、C-arm X ray system を用いて吻合部を観察した（図 3 7）。血管造影剤として Iomeprol を注入して吻合部の開存率を、FitzGibbon Criteria を用いて評価した^[11]。図 3 8 に FitzGibbon Criteria を示す。

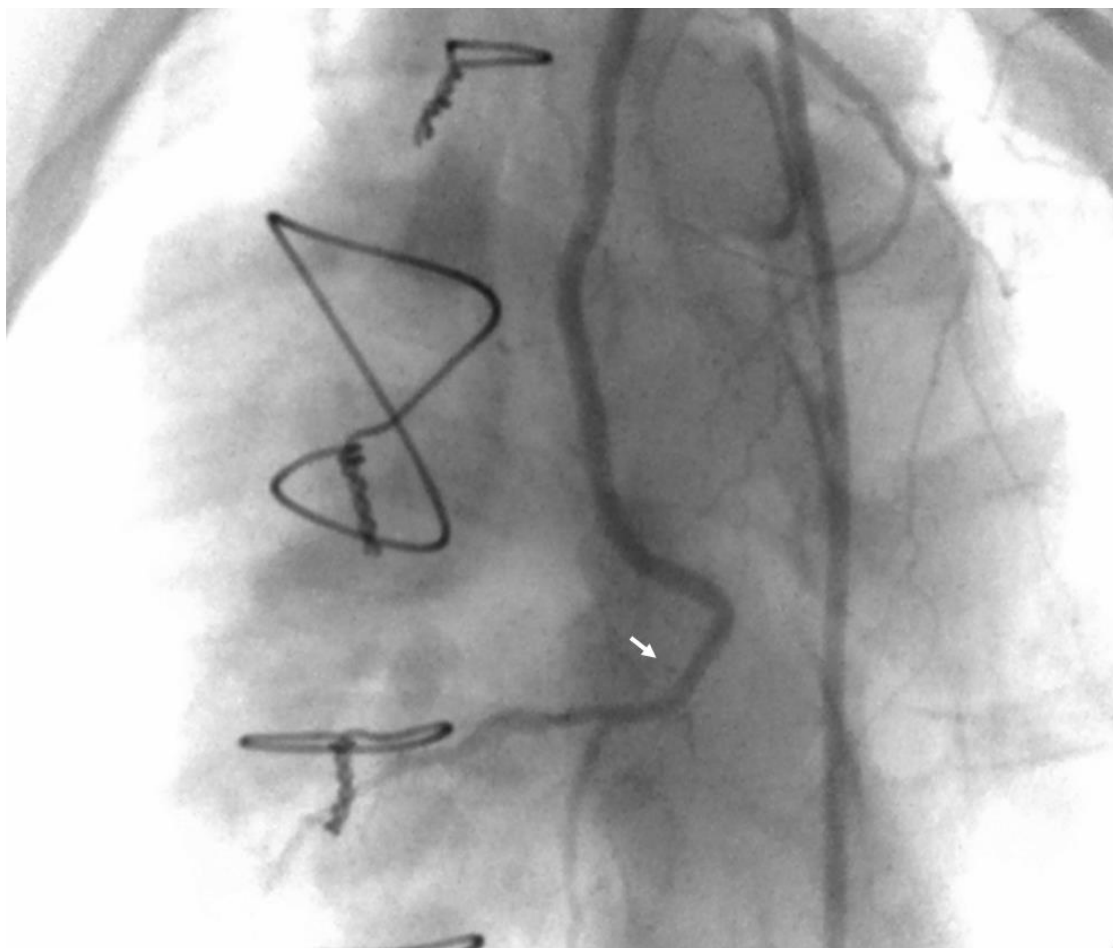


図 3 7) 吻合部の造影画像

矢印にデバイスを確認することができる

FitzGibbon Criteria

- A: stenosis under 50%
- B: stenosis upper 50%
- C: occlusion

図 3 8) *FitzGibbon Criteria*

5. 慢性期グラフト血液流量

血管造影検査終了後、グラフトが開存していた症例に対して、手術の際と同様に胸骨正中切開を行い、グラフトを慎重に露出し、VeriQ を用いてグラフト血流を測定した。

また、統計学的処理については、第二章および第三章と同様に評価した。

第四章 3. 結果

I. 急性期評価項目

1. 吻合時間

図 3 9 に吻合時間の平均を示す。吻合時間は、D 群：27.1 ± 10.5 分、C 群：35.8 ± 2.8 分（ $p=0.18$ ）という結果となり、有意差は認めなかったものの、D 群がより短時間である傾向を認めた。

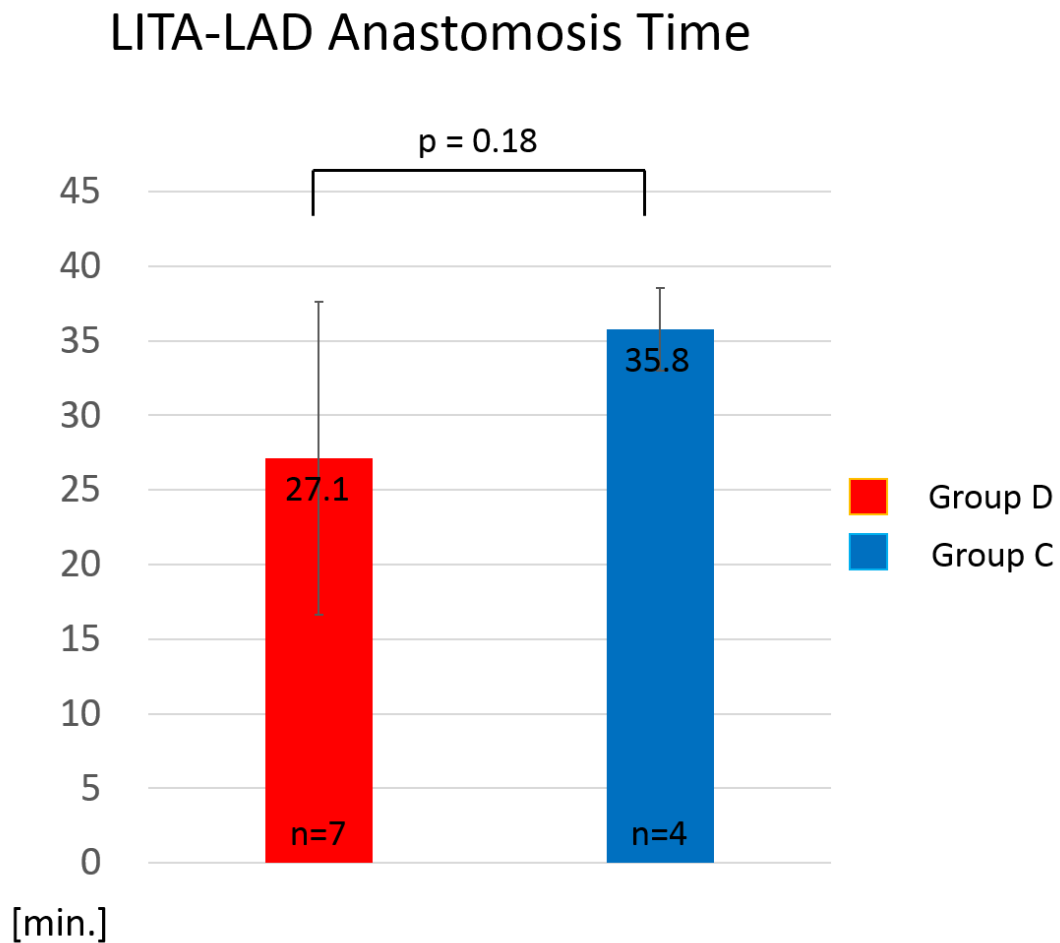


図 3 9) 吻合時間

2. 手術時間

図 4 0 に手術時間の平均を示す。手術時間は、D 群：185.4±21.7 分、C 群：217.8±31.1 分（ $p=0.10$ ）という結果となり、有意差は認めなかったものの、D 群がより短時間である傾向を認めた。

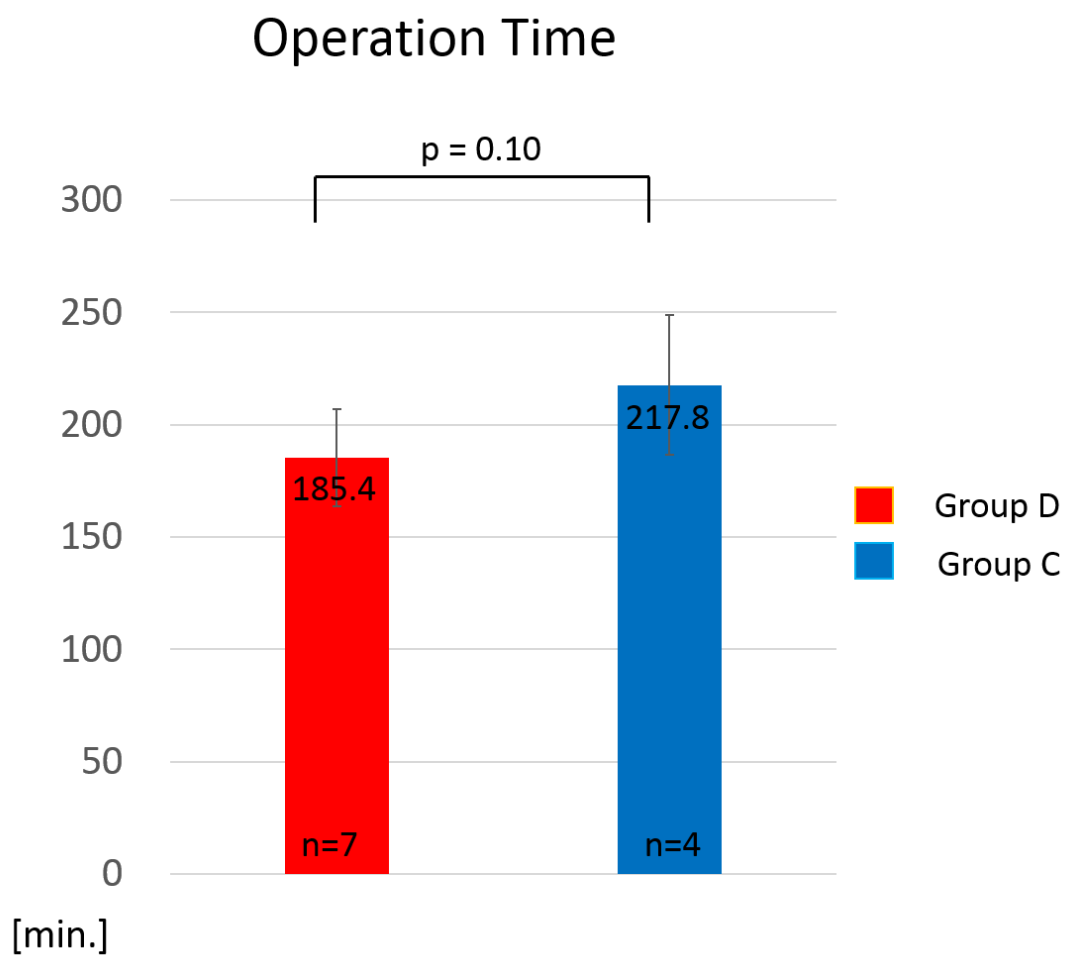


図 4 0) 手術時間

3. 急性期血液流量

図4 1 にグラフトの急性期血液流量の平均を示す。血液流量は、D 群：31.7 ±28.5 ml/min、C 群：17.3±16.9 ml/min (p=0.42) という結果となり、有意差は認めなかったものの、D 群がより高流量である傾向を認めた。

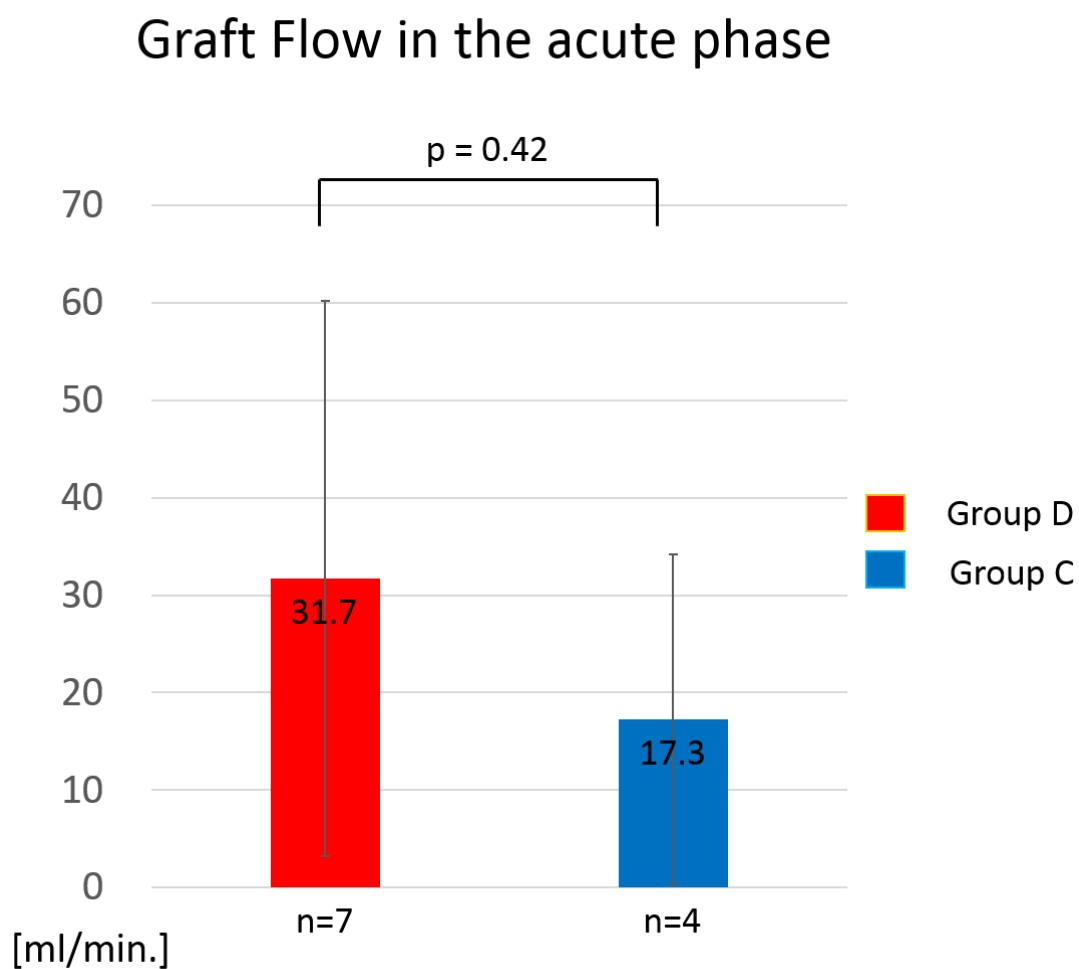


図4 1) グラフトの急性期血液流量

II. 慢性期評価項目

D群では3頭の、C群では1頭のMMPが手術直後に致死性不整脈にて死亡した。

残りの、D群4頭、C群3頭を術後1か月、3か月の群に分け、D群ではそれぞれ2頭ずつ、C群ではそれぞれ2頭、1頭として評価を行った。

4. 血管造影

5. 慢性期血液流量

図42に血管造影にて評価したグラフトのFitzGibbonによる評価と、慢性期血液流量を示す。D群では1か月、3か月とも全例FitzGibbon Criteria Aであった。C群では1か月群は1頭がAであったものの、もう1頭はCであった。また、3か月群の1頭は造影にて著しい遅延を認め、Bと判断した。

慢性期血液流量の評価のため、再胸骨正中切開を行ってグラフトの剥離を行った。しかし、7頭中3頭は致死性不整脈で死亡した（図42のdeath）。残りの4頭のうち、D群のうち2頭はグラフトを剥離して血液流量を測定することができ、グラフト流量は1か月群1頭が60 ml/min、3か月群1頭が31 ml/minであった。C群のうち血液流量を測定することができた2頭は、FitzGibbon CriteriaがCであった1か月群は0 ml/minであり、Bであった3か月群も0 ml/minとなった。

| | Group D (flow) | Group C (flow) |
|----|---|---|
| 1m | n = 2 A : 2 (60 ml/min, death) B : 0 C : 0 | n = 2 A : 1 (death) B : 0 C : 1 (0 ml/min) |
| 3m | n = 2 A : 2 (31 ml/min, death) B : 0 C : 0 | n = 1 A : 0 B : 1 (0 ml/min) C : 0 |

図4 2) グraftのFitzGibbon Criteriaによる評価と慢性期血液流量

第四章 4. 考察

本研究では、吻合時間、手術時間、急性期グラフト血液流量といった急性期評価項目では、有意差は認めなかったものの、デバイス群が優れている傾向を認めた。本実験は症例数が少なく、今後症例を重ねることで有意差を認める可能性は十分考えられる。しかし、内視鏡下での冠動脈吻合は非常に困難であり、長時間の修練を必要とするため、本実験を行う前には十分な内視鏡下吻合の修練を積む必要があると考える。

術直後に4頭を、再胸骨正中切開の際に3頭を失ってしまった。このため、慢性期評価項目は僅か4頭のみでの比較となってしまった。デバイス群全例がFitzGibbon Criteria Aであるのに対して、コントロール群に閉塞を認め、デバイス群の方が、開存率が良い結果となった。4頭のみでの比較と症例数が少なく、この実験結果からデバイスがコントロールよりも優れていると断言することは

できないが、症例数を重ねることで、デバイスの有効性が示される可能性はあると考える。

術直後に失った4頭は、冠血管攣縮や冠動脈の物理的圧迫による心筋虚血が原因と考えられた。そのため、術中にリドカインを用いて致死性不整脈を予防し、心膜は開放のままとして物理的圧迫を予防した。以降の症例は術後急性期を生存することができたものの、慢性期の再開胸時には心膜を開放としたことによる非常に高度な胸骨と心臓表面の癒着のため、癒着剥離に難渋した。結果として、癒着剥離中に3頭を失ってしまった。実際の臨床の場合にも、心膜閉鎖が重大な循環動態の変動をきたす場合には開放とすることはあるものの、将来の再手術が考えられる症例では、その代わりにゴアテックス®EPTFEシート（日本ゴア株式会社, Tokyo, Japan）を用いて心膜を閉鎖することが多い。本実験でも、そのような心膜閉鎖処置を行っていれば、胸骨と心臓表面の癒着を予防でき、癒着剥離時の不整脈死のリスクを軽減することが可能であったと考える。

第四章 5. 結論

本実験では、従来の縫合糸に対して、我々の開発した微小血管半自動吻合デバイスの有効性と安全性を、11頭のブタ冠動脈バイパスモデルの慢性期実験によって評価した。急性期実験において、有意差は認めなかったものの、デバ

スは、従来の縫合糸を使用した吻合方法より吻合時間や手術時間を短縮させることができ、吻合の質も向上する可能性が示唆された。また、慢性期の評価は前述の胸骨と心臓表面の癒着のため困難であり、比較症例数が少なくなってしまうが、デバイスのほうが良好な開存率となった。症例数が少ないために、デバイスのほうが従来の縫合糸よりも優れていると断言することはできないが、症例数を重ねることで、デバイスの有効性が示される可能性はあると考える。

本実験の結果、並びに第二章、第三章の実験結果から、我々の開発した微小血管半自動吻合デバイスは十分に臨床応用できるものと考えられる。

謝辞

まず、本研究の責任者としてご指導、ご鞭撻を賜りました、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻心臓外科学分野 小野稔教授に厚く御礼申し上げます。

また、本研究で使用した、微小血管半自動吻合デバイスの開発に携われた、東京大学工学部精密工学科 佐久間一郎教授に深く感謝申し上げます。

またこの研究は、私が引き継ぐまでに直視下手術で行われてきたものを、内視鏡下手術に発展させたものであります。前任者として多岐にわたってご協力を賜りました、東京大学医学部心臓外科 井戸田佳史助教に心より厚く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Favors RG, Effler DB, Groves LK, Sheldon WC, Riahi M
Direct myocardial revascularization with saphenous vein autograft.
Clinical experience in 100 cases.1969.
Chest. 2009 Nov;136(5 Suppl):e26-7.
- [2] Thomas P. Theruvath, MD, PhD, and John S. Ikonomidis, MD, PhD
Historical perspectives of The American Association for Thoracic Surgery:
John H. Gibbon, Jr (1903-1973)
J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Mar;147(3):833-6.
- [3] Pfister AJ, Zaki MS, Garcia JM, Mispireta LA, Corso PJ, Qazi AG, Boyce
SW, Coughlin TR Jr, Gurny P
Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg. 1992 Dec;54(6):1085-91; discussion 1091-2.
- [4] Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for
Thoracic Surgery, Masuda M, Kuwano H, Okumura M, Arai H, Endo S, Doki Y,
Kobayashi J, Motomura N, Nishida H, Saiki Y, Tanaka F, Tanemoto K, Toh Y,
Yokomise H.
Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2013 : Annual report

by The Japanese Association for Thoracic Surgery.

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Nov 12

[5] Emrecaan B, Ozdemir AC.

Surgical pitfalls of minimally invasive direct coronary artery bypass procedure from the viewpoint of a surgeon in the learning curve

Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2013 Mar;8(1):74-9.

[6] Nishida S, Watanabe G, Ishikawa N, Kikuchi Y, Takata M, Ushijima T.

Beating-heart totally endoscopic coronary artery bypass grafting: report of a case.

Surg Today. 2010;40(1):57-9.

[7] Ono M, Wolf RK, Angouras D, Schneeberger EW.

Early experience of coronary artery bypass grafting with a new self-closing clip device.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Apr;123(4):783-7.

[8] Matschke KE, Gummert JF, Demertzis S, Kappert U, Anssar MB, Siclari

F, Falk V, Alderman EL, Detter C, Reichenspurner H, Harringer W.

The Cardica C-Port System: clinical and angiographic evaluation of a new device for automated, compliant distal anastomoses in coronary artery

bypass grafting surgery--a multicenter prospective clinical trial.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Dec;130(6):1645-52. Epub 2005 Oct 26.

[9] Cai TH, Acuff TE, Randolph Bolton JW, Dizney LR, Poon M.

Prospective evaluation of patency and early experience utilizing an automated distal anastomosis device (C-port).

Innovations (Phila). 2007 Sep;2(5):245-50.

[10] Itoda Y, Panthee N, Tanaka T, Ando T, Sakuma I, Ono M.

Development of a suturing device for anastomosis for small caliber arteries.

J Artif Organs. 2014 Mar;17(1):88-94.

[11] Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR.

Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years.

J Am Coll Cardiol. 1996 Sep;28(3):616-26.