

## 論文内容要旨

Fibrinogen/thrombin-based collagen  
fleece(TachoComb®) promotes regeneration in  
pulmonary arterial injury  
(フィブリノゲン/トロンビンコーティングのコラ  
ーゲンフリース (タココンブ®) による肺動脈損傷  
の修復)

European Journal of Cardio-Thoracic  
Surgery,41:926-932,2011.

主指導教員：岡田守人教授  
(原爆放射線医学研究所 腫瘍外科)

副指導教員：安井弥教授  
(基礎生命科学部門 分子病理学)

副指導教員：吉栖正生教授  
(基礎生命科学部門 心臓血管生理医学)

池田 拓広

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

はじめに 肺動脈は血流量の多い血管で小さな損傷が致命的な出血に繋がることもある。胸部外科手術時に肺動脈を損傷した際、通常は縫合止血を目指すことが多いが、中枢、末梢の血管クランプの煩雑さや術野の狭さなどから困難なことがある。また縫合処置の際に血管が裂けることにより、さらなる出血を招く恐れもある。血管縫合困難な場合、止血目的に使用するのがフィブリノゲンとトロンビンをコーティングしたコラーゲンフリース（タココンブ®[TC]）である。TC はウマのハニカム構造状のコラーゲンフリースにヒトフィブリノゲンとウシトロンビンをコーティングした製品で、TC が血液と接触することでフィブリンが出来る。出血部位に TC を貼付することでフィブリンが固まりとなり組織接着を促し止血することができる。特に肺動脈は大動脈などと違い、低圧系の血管であり、TC が跳ね返されることなく付着しやすく、貼付による止血は比較的容易と考えられている。しかし、これまでに呼吸器外科領域では肺瘻を治す目的での TC の使用の報告はあるものの、肺動脈からの出血に対する止血目的での使用に関しては十分議論されていない。また、TC を用いた血管損傷部の修復の過程や中長期的な経過については十分知られていない。本研究ではビーグル犬を用いて肺動脈損傷モデルを作成し、肺動脈損傷部の TC による修復の過程、安全性について詳細に検討した。

方法 メスのビーグル犬に全身麻酔を行い左開胸術を行った。左肺動脈の本幹露出させ、中枢、末梢でクランプし、3x3mm 大の穿孔部を剪刀を用いて作成した。穿孔部に TC を貼付して 5 分間表面を圧迫し TC を付着させ止血した。その後に血管クランプを解除し、止血を確認した。閉胸した後、一旦ケージに返した。ビーグル犬は術後 2,4,8 週目に犠牲死させ肺動脈修復部採取し組織学的に検討した。それぞれ 3 例ずつ検討した。組織染色は HE 染色, EVG 染色,  $\alpha$  SMA 染色, VEGF 染色を行った。

結果 肺動脈損傷部による止血は TC の貼付により迅速に行うことができ、再出血することはなかった。犠牲死させる際の再開胸時に胸腔内にはいずれの週でも血腫はなく、修復部位に明らかな狭窄や血栓、仮性動脈瘤などの形成は認められなかった。術後 8 週後に摘出した肺動脈の TC 貼付部は穿孔部の辺縁の痕跡は残っているものの、修復された部位は肉眼的には正常血管壁と区別がつかなかった。TC を貼付した直後に摘出した肺動脈の組織検査では、TC は 2 層のコラーゲンフリースの構造を呈しており、ハニカム状に多数の空洞を有していた。炎症細胞浸潤などは認めなかった。術後 2 週間目の組織学的検討では血管の欠損部に炎症細胞の浸潤を認め、欠損部に貼付したコラーゲンフリースの内腔側には 1 層の血管内皮細胞が構築されていることを確認した。またコラーゲンフリース内には多数の血管新生や筋線維芽細胞浸潤を認めた。術後 4 週目には筋線維芽細胞や少数の新生血管はまだ残存した。炎症細胞は減少していた。また弾性線維と平滑筋線維は血管内皮とコラーゲンフリースの間に両端から伸展してきており、中膜が再構築されつつあると考えられた。術後 8 週目には、炎症細胞は消失し、新生血管、筋線維芽細胞も減少していた。コラーゲンフリースは消失していた。中膜の弾性線維、平滑筋線維は欠損部全体にわたって覆われており、中膜の再構築が完了していた。中膜の外側には膠原線維全体にわた

って覆われており外膜の再構築と考えられた。術後8週目にTCのコラーゲンフリースは消失し、肺動脈の3層構造（内膜，中膜，外膜）で再構築が完了していることが判明した。VEGF染色では再構築の過程である2,4週後の血管内皮細胞に強く染色されていたが，血管の再構築が完了した8週後には血管内皮細胞は染色されなくなっていた。

結論 TCを用いた肺動脈損傷部の止血は再出血や狭窄，血栓形成，仮性動脈瘤の形成などすることなく安全に行われていた。低圧系の肺動脈の損傷でTC貼付により一時止血ができれば中長期的にも大きな問題にはならないと考えられた。TC内のコラーゲンフリースが機械的な足場を提供することで，コラーゲンフリースのハニカム構造内に新生血管，筋線維芽細胞が進入することと血管再構築が進むことが解った。再構築の過程は内膜，中膜，外膜の順に進み，最終的には正常構造と同様な3層構造の肺動脈の再構築がおこっていると考えられた。