

## 論 文 内 容 要 旨

Radiopaque biodegradable stent for duct-to-duct biliary reconstruction in pigs

(バリウム含有吸収性胆管ステントを用いた豚胆管-胆管吻合の安全性に関する研究)

Langenbeck's Archives of Surgery, 401(4):513-517, 2016.

主指導教員：大段 秀樹 教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

副指導教員：安達 伸生 教授

(統合健康科学部門 整形外科学)

副指導教員：田邊 和照 准教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

谷本 新学

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

## 【背景】

生体肝移植における胆管合併症は、手術手技や術後管理の進歩により、その発症頻度は低下してきたが、胆管・胆管吻合における胆管狭窄はいまだ生体肝移植によくみられる合併症の一つで肝移植の予後を大きく左右する。術後胆管狭窄は発症すると、プラスチックステントの胆管内留置による長期間の治療を要し、しばしば繰り返す胆管炎のため移植肝機能の低下を来しQOLを損ねる。そこで、術後胆管狭窄を予防する目的で、以前我々は生体吸収性胆管ステントを作製し豚胆管再建モデルを用いてその安全性について検討した。その豚実験において、吸収性胆管ステントは術後180日までに吸収され、肝機能障害を認めなかった。しかしながら、総胆管に留置したステントがレントゲン検査で観察できないため、吻合部に留置した吸収性ステントのマイグレーションの有無や、吸収性ステントが吸収される期間やその吸収過程が不明であった。今回我々は放射線非透過性バリウムをコーティングした吸収性胆管ステントを開発し、その開存性および安全性について検討した。

## 【方法】

In vitroでの吸収性胆管ステントの分解実験での検討では、L-乳酸(LA)と $\epsilon$ -カプロラク톤(CL)の共重合体(70:30)のサンプルを300 $\mu$ mの厚さのダンベル状に作製し、37°C下で50mlのPBSと胆汁に浸水させ、一週間毎にPBSと胆汁を新しく更新し、2週間毎に6週まで分子量、LAとCLの割合、サンプルの張力の測定を行った。

In vivoでの豚胆管再建モデルでの試験は、放射線不透過性の硫酸バリウムをコーティングしたLA:CLを70:30で重合させた生体吸収性ステントを作製し、11頭のブタの総胆管に手術的に留置した、すなわち総胆管を露出し切断し、切断された胆管を再度、吸収性胆管ステントを用いて端々吻合した。術後2か月と6か月目に血清ビリルビン値とALT値を測定し、術後2か月目にCT検査をおこなった。またその中で1頭に経静脈的胆管造影をCT検査下に行った。ついで6か月後に開腹し吻合部の総胆管と肝組織を採取して病理学的に検討した。

## 【結果】

In vitroでの検討では、吸収性ステントは胆汁中においてPBSよりも早く分子量は減少し、胆汁中においては約1か月でその分子量は半減していた。次に、吸収性ステントの張力は、約1か月で半減していた。

In vivoの試験では、全例で術後の合併症は認めず、術後2か月でおこなったCT検査では、吸収性胆管ステントは移動することなく吻合部に存在し、すべての症例で形状は保たれ肝内胆管の拡張も認めなかった。その中で1頭に経静脈的胆管造影下にCT検査を行ったが、肝内および肝外胆管は造影され、胆管ステントの開存性が確認された。また採血検査では術後2か月と6か月の血清ビリルビン値と血清ALT値に有意な変化は認めなかった。術後6か月後に採取した総胆管内には胆管ステントの遺残は認めなかった。採取した組織の病理学的検査では、総胆管はごく軽度の炎症を認めるのみで、胆管壁の肥厚など認めな

った。採取した肝組織にも胆汁鬱滞などの異常所見を認めなかった。

#### 【考察】

以前の我々の研究において、胆管-胆管吻合の内腔に硫酸バリウムを含まないステントを留置した検討では、術後6月目に採取した総胆管の内腔は開存し、胆管内に結石を認めず、吸収性胆管ステントは完全に吸収されていた。しかしながら、その吸収過程と吸収時期については不明であった。

本研究においてまず *in vitro* の実験として乳酸とカプロラク톤の重合体からなるステントの分解実験を行った。PBSより胆汁内での分解が早く、胆汁が重合体の分解を促進させることが明らかになった。生体内においてはより早期に吸収性ステントが分解される可能性が考えられた。

次にバリウム含有の放射性不透過性生体吸収ステントを挿入した胆管-胆管吻合において、2か月後のCT検査で胆管ステントの管腔構造を確認する事ができた。しかしながら、胆汁を用いた分解実験において、吸収性胆管ステントは6週間でその張力が低下している事より、胆管狭窄モデルを用いて本ステントにより胆管狭窄が予防できるか否かの検討が必要であると考えられた。

#### 【結論】

バリウム含有放射線不透過性の胆管吸収性ステントは、そのステントの位置と形状をCT検査で確認することができ、また胆管合併症や肝障害を認めることなく6か月以内に吸収されており、本吸収性胆管ステントの臨床応用への可能性が示唆された。