

## 論文内容要旨

Histologic changes associated with the use of fibrinogen- and thrombin-impregnated collagen in the prevention of pulmonary air leakage.

(フィブリノゲン/トロンビンコーティングコラーゲンによる肺瘻の修復過程)

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,  
149(4):982-8, 2015.

主指導教員：岡田 守人教授  
(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)

副指導教員：服部 登教授  
(医歯薬保健学研究科 分子内科学)

副指導教員：宮田 義浩准教授  
(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)

坪川 典史

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

肺切除後の術後肺瘻は、主要な合併症の一つである。術後肺瘻は、膿胸や肺炎など他の合併症併発のリスクを高め、入院期間の延長や術後補助療法の遅延に繋がる。そのため、肺切除時には、安全かつ有効な肺瘻予防が求められる。肺瘻予防として、肺切除時にフィブリンとトロンビンをコーティングしたコーラーゲンシート（タコシール®）を使用することがある。タコシールを胸膜損傷部に貼付することで、タコシールが肺組織と接着し、胸膜損傷部を閉鎖することができる。これまでに呼吸器外科領域では、肺瘻予防としてタコシールの有用性を示す報告はあるものの、その修復過程や長期的な経過についての病理学的な検討はなされていない。本研究ではメスのビーグル犬を用いて肺瘻モデルを作成し、胸膜損傷部にタコシールを貼付し、タコシールによる胸膜損傷部の修復過程と安全性について検討した。

ビーグル犬に全身麻酔を行い、左開胸術を行った。各肺葉に約 10×10mm の胸膜損傷部を剪刀で 1-2 箇所作成し、その後出血と肺瘻を確認した。胸膜損傷部にタコシールを貼付して、5 分間表面を圧迫しタコシールを接着させた。リークテストを行い、肺瘻がないことを確認し、閉胸した。麻酔から覚醒させ、ゲージに一旦返した。6 匹のビーグル犬に計 20 枚のタコシールを貼付した。ビーグル犬は術直後、4、7、14、28、56 日目に犠牲死させ、前回と異なる肋間から開胸を行い、各肺葉を摘出し組織学的に検討した。摘出標本は 10%ホルマリンで固定し、胸膜修復部を 5µm の厚さで切り出しを行った。組織染色は hematoxylin eosin 染色、Elastica van Gieson 染色、α-smooth muscle actin 染色、CD31 染色を行った。

全例重篤な合併症なく生存し、犠牲死させた際に、術後気胸は認めなかった。また、タコシールは全て肺組織に接着していた。術後 28 日目まではタコシールを肉眼的に確認できたが、術後 56 日目では肉眼的にタコシールと正常肺組織とを区別することができず、顕微鏡的にのみ確認できた。また 2 例（10%）にタコシール貼付部位の癒着を認めた。術後 7 日目の葉間面との癒着と術後 14 日目の縦隔胸膜との癒着で、いずれも軽度であった。病理学的所見では、術直後、胸膜損傷部は air space として確認できた。術後 4 日目には、胸膜損傷部の air space に炎症細胞が浸潤し、さらにタコシールの最外層は新生した中皮細胞に覆われていた。術後 7、14 日目には、炎症細胞と新生血管、筋線維芽細胞が胸膜損傷部からタコシール全体へ徐々に広がり、術後 28 日目には、これらの組織によりタコシールは完全に置換されていた。術後 56 日目には、炎症細胞は著明に減少し、筋線維芽細胞、新生血管でタコシールは構成されていた。また、弾性板は、術後 14 日目までは胸膜欠損部として確認できたが、術後 28 日目には両端から新生し始めており、術後 56 日目には完全に修復され、胸膜欠損部は確認できなかった。肺瘻修復過程に伴うこれらの炎症や繊維化は、タコシール内部で起こっており、肺実質や周囲組織への影響はほとんど認めなかった。

術後早期に、胸膜損傷部へ炎症細胞が浸潤し、さらにタコシールの最外層に中皮細胞が新生することで肺瘻を予防することが可能と考えられた。また肺瘻修復過程で炎症を惹起させており、術後癒着のリスクは高くなるものの、術後癒着はほとんど認めなかった。炎症細胞の波及がタコシール内にとどまり、さらに中皮細胞がタコシールの最外層に早期に形成されることで、術後癒着を最小限に抑えることができたと考えられた。長期的に見てもタコシールは新生血管と筋線維芽

細胞で完全に置換されており、異物として遺残するのではなく、生物分解されていた。

このように、タコシールは胸膜損傷部に機械的な足場を提供することにより、肺切除直後の肺痿予防だけでなく、長期的な組織修復に寄与していた。また、その修復過程においては、肺実質を含めた周囲組織への炎症の波及はほとんど認められず、タコシールの安全性が示された。