

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	坪川 典史
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ①・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授	東 幸仁	印
審査委員	教授	横田 和典	
審査委員	講師	藤高 一慶	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>			

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、肺切除直後の肺癆予防だけでなく、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。

以上の結果から、本論文は、呼吸器外科手術時におけるタコシールの肺癆修復過程について検討しており臨床的意義は高いと判断される。よって審査委員会委員全員は、本論文が坪川 典史に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	坪川 典史
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 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)			
最終試験担当者			
主査 教授	東 幸仁	印	
審査委員 教授	横田 和典		
審査委員 講師	藤高 一慶		
<p>〔最終試験の結果の要旨〕</p> <p style="text-align: center;">判定合格</p> <p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年11月2日の第71回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年11月2日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 切除部位、切除肺葉による肺瘻の発生頻度の違いについて 2 タコシールによる胸膜癒着の予防効果について 3 術後56日目以降の胸膜癒着の可能性や筋線維芽細胞と新生血管の変化について 4 PAI-1の産生機序について、特に早期の炎症細胞浸潤に対する役割について 5 ラットやラビットではなくビーグル犬を使用した理由について 6 貼付場所による病理学的変化の相違の有無について 7 コントロール群を考えたとき、どのようなモデルを使用するか 8 タコシール内の新生血管の特徴と最外層の中皮細胞の新生機序について 9 放射線療法後の肺にも使用可能か、同様の結果が得られる可能性があるか 10 フィブリン、トロンビンが肺瘻修復過程でどのように関与するのか <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			