

学 位 論 文 題 名

# Experimental Study of Tracheal Patch Reconstruction Using a Covered Expandable Metallic Stent

(Covered Expandable Metallic Stent を用いた  
気管補填法の有用性に関する実験的検討)

## 学位論文内容の要旨

### I. 目的

気管部分切除術は、気管切除範囲を癌浸潤部のみに留め、切除部をパッチ補填する方法であるが、正常気管を部分的に温存でき臨床上の有用性は高い。しかし、パッチ補填の材料、方法に関してはいくつかの検討が成されているものの、気管が常に外界と接し、伸縮性、排痰機能を持つ特殊な臓器であるために、今日なお、安全な方法が確立されていないのが現状である。そこで我々は、Covered Expandable Metallic Stent (以下C-EMS) を利用し、気管欠損部に内側より補填する新しい気管パッチ法の開発を試みた。特に本研究では、C-EMSを利用した気管再建モデルを作成し、気管補填材料、手技としてのC-EMSの有用性を検討することを目的とした。また、一般に気管の上皮化促進には、再建部の良好な血流が必要とされる。そこで、血管増生、感染防御作用を持つ有茎大網に着目し、C-EMSによる気管再建部をさらに有茎大網で被覆し、その治癒過程における有茎大網の有用性を検討した。

### II. 材料および方法

#### 1. 手術方法

A群：ビーグル成犬に頸部正中切開を加え、頸部気管14気管輪（約10cm）を露出し、そのうち4気管輪の気管固有鞘を全周性に剥離した。剥離した気管の2気管輪、右側壁半周を切除した。polyglycolic acid meshを外周2/3に被覆した内径15mm、長さ25mm、6bendsのC-EMSを、この気管欠損部を内側より補填するように留置したが、カバー部分を欠損部へ一致させた。次に上腹部横切開にて、右胃大網動脈を茎とした有茎大網を作成した。この有茎大網を、前胸部皮下トンネルを通し頸部まで持ち上げ、C-EMS留置部の気管全周に被覆した。

B群：A群と同様の操作を行ったが、C-EMS留置部の気管に大網被覆を加えなかった。モデル作成時に切除した気管壁は正常気管として、後の組織学的検討に使用した。

#### 2. 検討項目

##### 1) 肉眼的検討

術直後、術後1, 3週後、以後3週毎に、気管支ファイバーを用いて気管内腔の状態を観察した。実験犬は術後4週、12週で屠殺、気管を摘出し、気管内腔の肉眼的観察を行った。

ステント留置部に生じた円形隆起をポリープとして扱い、ポリープの数、面積を計測した。

## 2) 組織病理学的検討

標本は連続切片とし、ヘマトキシリンエオジン染色 (HE) を行い、光学顕微鏡で観察した。定量組織学的検討として、光顕像から欠損部上皮の長さ、欠損部上皮直下の血管数、血管面積を測定し、得られたデータより再生上皮分布図の作成、再生上皮比率 (%), 血管数 (counts/mm<sup>2</sup>), 血管面積比 (%/mm<sup>2</sup>) を算出した。

## 3) 大網血管内色素注入法による観察

術後4週のA群の一部に、屠殺後、右胃大網動脈よりゼラチン加青インクを注入した。注入後、気管を摘出し、同様に肉眼的、組織学的検討を行った。

# III. 結果

## 1) 経時的気管支鏡所見

術直後より、両群ともに気管内腔の保持、ステントの固定性は良好であった。気管欠損部は、術後3週では赤色調の肉芽状で、術後6週では、光沢のある白色調を呈していた。術後9、12週では、ステント両端部にポリープ状の肉芽形成を認めた。

## 2) 肉眼所見

両群ともに、術後4週で、気管欠損部に肉芽形成が生じ、ステントの埋没が認められた。術後12週では、A,B群ともにステントは全周性に埋没し、光沢のある薄膜で覆われていた。ポリープは、両群に認められたが、ポリープの数、面積比の比較では、B群がA群に比較し、有意に数が多く、面積比も大きかった。

## 3) 組織学的検討

両群ともに術後4週では、気管欠損部の周辺に上皮化を認めた。再生上皮には、重層扁平上皮、多列円柱上皮、多列円柱纖毛上皮が認められ、欠損部中央は両群ともに上皮を認めなかった。術後12週では、両群ともに欠損部の多くが多列円柱纖毛上皮に覆われていた。

a) 組織分布図所見：両群ともに術後4週では、欠損部周囲より中心部に向かい、多列円柱纖毛上皮、多列円柱上皮、重層扁平上皮が認められた。術後12週では、両群とも欠損部上皮は大部分が多列円柱纖毛上皮であった。

b) 欠損部再生上皮の面積比率：両群ともに経時的に纖毛上皮の比率が増加し、非上皮部、扁平上皮の比率が縮小した。術後4週で有意にA群に纖毛上皮が多く、また非上皮部が少なかった。術後12週の各上皮については、両群間に有意差は認められなかった。

c) 再生上皮直下血管数、血管面積：両群ともに術後4週で正常と比較し、血管数が増加し、術後12週で減少した。両群間の比較では、術後4週でA群が有意に血管数が多かった。血管面積比は、両群ともに術後4週で、正常と比較し増加した。術後12週では、術後4週と比較しA群で減少し、一方、B群では増加した。両群間の比較では、術後4週でA群が有意に血管面積比が大きかった。

## 4) 大網血管内色素注入法による観察

色素注入後の摘出気管では、内腔の青染が肉眼的に観察された。組織所見では、気管全周の上皮下血管内に色素が認められた。

# IV. 考察

気管切除時の再建法として、気管パッチ補填は、気管管状切除-端々吻合と比較し、正常な気管壁を可及的に保存でき、切除による気管の緊張が生じない有用な術式と考えられる。今回の実験から、C-EMSを用いた気管補填法は手技的に容易であり、良好な内腔保持と

気管上皮の再生が得られ、有用な方法と考えられた。さらに有茎大網を被覆することで、再建部に術後早期より良好な血流が供給され、気管上皮再生促進、炎症性ポリープ形成の抑制が得られる事が明らかになった。しかし、現在市販されているEMSは、ステントの破損、気管穿孔等が起こりえることが報告されており、その長期使用にはまだ問題が残されている。今後、より可動性があり、吸収性素材等でできた組織親和性の高い新しいタイプのステントが開発されれば、大網被覆の有用性が発現され、臨床への応用が可能になるものと思われる。

#### V. 結語

本モデルにおいて、良好な内腔の保持と気管上皮の再生が認められ、C-EMSによる気管補填法の有用性が示唆された。また、再建部に有茎大網を被覆すると、術後早期の上皮再生が促進され、炎症性ポリープの形成が抑制された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 和 則

副 査 教 授 杉 原 平 樹

副 査 教 授 加 藤 紘 之

学 位 論 文 題 名

## Experimental Study of Tracheal Patch Reconstruction Using a Covered Expandable Metallic Stent

(Covered Expandable Metallic Stent を用いた  
気管補填法の有用性に関する実験的検討)

気管部分切除術は、気管切除範囲を病変部のみに留め、切除部を補填再建する方法であるが、正常気管を部分的に温存でき臨床上的有用性は高い。しかし、補填の材料、方法に関してはいくつかの検討が成されているものの、気管が常に外界と接し、伸縮性、排痰機能を持つ特殊な臓器であるために、今日なお、安全な方法が確立されていないのが現状である。そこで我々は、Covered Expandable Metallic Stent (以下C-EMS) を利用し、気管欠損部に内側より補填する新しい気管再建法の開発を試みた。特に本研究では、C-EMSを利用した気管再建モデルを作成し、気管補填材料、手技としてのC-EMSの有用性を検討することを目的とした。また、気管の上皮化促進には、再建部の良好な血流が必要とされるところから、血管増生、感染防御作用を持つ有茎大網に着目し、C-EMSによる気管再建部をさらに有茎大網で被覆し、その治癒過程における有茎大網の有用性を検討した。

実験モデルは、ビーグル成犬を用い以下のように作成した。ビーグル成犬の頸部気管を露出し、その2気管輪、右側壁半周を切除し、polyglycolic acid meshを外周2/3に被覆した内径15mm、長さ25mm、6bendsのC-EMSを、気管欠損部を内側より補填するように留置した。さらに右胃大網動脈を茎とした有茎大網を作成し、C-EMS留置部の気管全周に被覆した。この大網で被覆した群を大網被覆群、被覆しなかった群を非被覆群とした。評価方法は、気管支ファイバーを用いて気管内腔の状態を定期的に観察し、術後4週、12週で屠殺、気管を摘出し、肉眼的、組織学的検討を行った。

気管支ファイバーによる観察では、術直後より、両群ともに気管内腔の保持、ステントの固定性は良好であった。気管欠損部は、術後3週では赤色調の肉芽状で、術後6週では、光沢のある白色調を呈していた。術後9、12週では、ステント両端部にポリープ状の肉芽形成を認めた。摘出標本では、術後4週で、気管欠損部に肉芽形成が生じ、ステントの埋没が認められた。術後12週では、両群ともにステントは全周性に埋没し、光沢のある薄膜で覆われていた。ポリープ状肉芽形成は、

両群に認められたが、数、面積比の比較では、非被覆群が大網被覆群に比較し、有意に数が多く、面積比も大きかった。

組織学的検討では、両群ともに術後4週では、欠損部周囲より中心部に向かい、多列円柱絨毛上皮、多列円柱上皮、重層扁平上皮が認められた。両群ともに経時的に絨毛上皮の比率が増加し、非上皮部、扁平上皮の比率が縮小したが、術後4週の時点で有意に大網被覆群に絨毛上皮が多く、また非上皮部が少なかった。また、再生上皮直下血管数、血管面積の検討では術後4週の時点で大網被覆群が非被覆群と比較し有意に血管数、血管面積比が増加していた。

以上の結果から、本モデルにおいて、良好な内腔の保持と気管上皮の再生が認められ、C-EMSによる気管補填法の有用性が示唆された。また、再建部に有茎大網を被覆すると、術後早期より良好な血流が供給され、上皮再生が促進され、炎症性ポリープの形成が抑制された。

口頭発表においては、副査の杉原平樹教授から被覆材に吸収性素材を使用した妥当性および有茎大網の効果の発現機序などについて、加藤紘之教授から不良肉芽生成の原因、大網の血管新生作用、臨床応用の展望などについて、会場の遠山晴一先生（生体医工学）から補填が正常気管へ与える影響などについて、最後に主査の安田和則教授からZ-stent型の機構を採用した理由、PGA meshの劣化速度とその妥当性、再生結合組織の組織学的および力学的性状と気管としての耐用性などについて質問があった。申請者はこれらの質問に対し、自己の実験結果および文献を引用して概ね妥当な回答をした。

臨床的に有効な治療法が確立されていないこの治療分野において、C-EMSを用いた気管補填法を開発しそれに詳細な検討を加えた本研究の意義は大きく、審査員一同は協議の結果これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有すると判定した。