

学 位 論 文 題 名

A new, simple stapling technique
for pulmonary emphysema:
its effects and safety for improving respiratory function

(肺気腫に対する新しい手術法
- その呼吸機能の改善効果と安全性について)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

今日、肺気腫に対する外科治療として Lung volume reduction surgery (LVRS) が広く行われるようになったが、その方法としては気腫肺を切除する方法が一般に用いられている。その際、最も多く、かつ深刻な合併症は切除断端からの気漏であり、その防止のために様々な方法が工夫されている。今回、我々は Sugerbaker らの plication method を改良した独自の simple stapling technique を工夫した。この方法は気腫肺部分を切除せず残存肺との間を stapler で遮断する簡便な方法であるが、plication method と比べて手技が容易であり、追加の stapling が掛けやすいと言うメリットがある。しかし、このような気腫肺を切除しない方法はいずれも 1997 年以後に工夫されたものであり、はたして気漏をほぼ完全に防止し得るか、あるいは手術後に呼吸機能を回復させ得るかどうかについての基礎的研究は行われておらず、また隔離された遺残肺の感染の可能性、血流低下に伴う副障害などの問題も解決されていない。そこで今回申請者は犬の肺気腫モデルを作成し、本法を用いた LVRS の安全性と有用性を検討する事とした。

【方法】

実験は北海道大学医学部「動物実験に関する指針」に従って行った。体重 9~13kg のメスのビーグル成犬 12 頭を使用した。気腫肺は Papain 5.0mg/kg を全身麻酔下に気管支鏡を用いて 2 週間毎計 4 回に肺に注入し作成した。このように作成した肺気腫犬を以下の如く 3 つのグループに各 4 頭ずつ任意に分けた：

Operation group (Ope group) ; 肺気腫作成開始から 8 週後に本法 による手術を行ない、肺気腫作成開始から 16 週後に屠殺した。

Sham-operation group (Sham-ope group) ; 肺気腫作成開始から 8 週後に試験開胸のみを行い、肺気腫作成開始 から 16 週後に屠殺した。

Non operation group (Non-ope group) ; 肺気腫作成開始から 8 週後に屠殺し組織学的検索に供した。

呼吸機能は肺気量分画、FRC、Cst、Raw、sGaw を肺気腫作成前 (Baseline)、肺気腫作成

から 8 週後 (Preoperation)、及び 16 週後 (Postoperation) に測定した。

【結果】

1) 手術所見

手術後 30 分以内に全例胸腔ドレーンの抜管ができ、観察期間中に皮下気腫などの気漏を疑わせる所見は認めなかった。全例が肺摘出まで生存し、肺気腫作成から 16 週後の肺摘出時においても胸腔内に胸水、膿瘍、白苔は認めず、感染や気漏を疑わせる所見は認めなかった。Ope group の隔離部は萎縮しており、胸膜との中等度な癒着を認めた。

2) 呼吸機能と比較検討

Baseline と Preoperation 間の各種呼吸機能の指標は統計学的な有意差を持って変化した。特に、FEV0.5% ($p<0.0001$)、V50/V25 ($p<0.0001$) などの気道閉塞所見、RV% ($p=0.0006$) といった過膨脹所見、あるいは肺胞破壊所見である Cst ($p=0.0067$) などの肺気腫に特徴的な指標は著明な変化を示した。なお、これらの呼吸機能はどの指標も Ope group、Sham-ope group、Non-ope group の 3 群間に統計学的な有意差は無く、呼吸機能の面からは、Preoperation の時点で同一の肺気腫犬が作成されており、無作為に分けられた 3 群間の比較が可能であると判断された。Preoperation における各種呼吸機能の値を各群における術前後の推移と、群間の比較を行いその変化率を比較したところ、Ope 群は Sham-ope 群に比べて FEV0.5%、Raw、sGaw の 3 つの指標で有意差をもって改善した。

3) 肺摘出時の所見

Preoperation の時点で採取した Non-ope group の肺組織は、健常肺と比べて肺胞壁の破壊、肺胞腔の拡大を認めた。Postoperation の時点で採取した Ope group の非隔離部および sham-ope group でも同様な所見を認めたが、組織内に多核白血球あるいは円形細胞浸潤などの炎症反応は全く認めなかった。これらを、肺胞腔の肺組織に対する割合である Volume Ratio of Alveolar Space で比較すると、健常肺に比べて 8 週、16 週のいずれの時点でも有意な上昇を認めた。一方、8 週と 16 週 (Non-ope group と Ope group あるいは、Non-ope group と Sham-ope group) の 2 群間の比較では有意な差を認めず、組織学的に見ると肺気腫は 8 週の時点で完成されたものと考えられた。Ope group の隔離部は豊富な血管を有する広範な線維組織で占められ非隔離部肺組織の胸膜と連続していた。線維組織の中央部には虚脱した肺胞組織をわずかに認め、その周囲は特に密な線維組織および血管で囲まれていた。また、一部巣状に出血巣を認め、この部にはヘモデジリンを貪食したマクロファージを多数認めた。組織内に多核白血球あるいは円形細胞浸潤などの炎症反応は認めなかった。

【考察とまとめ】

本実験において作成した肺気腫犬は Preoperation の時点で RV%、V50/V25、Cst と Raw 増加および FEV0.5% と sGaw の低下を認め、臨床における肺気腫患者の呼吸機能にほぼ類似する結果を得た。一方、組織所見では Ope 群の非隔離部、Sham-ope 群、Non-ope 群の肺摘出時の組織像は、正常な犬の肺の組織像と比べて肺胞壁の破壊、肺胞腔の拡大を認め、diffuse type の肺気腫像の所見であった。気腫化の程度の指標である Volume Ratio of Alveolar Space は実験開始 8 週後に屠殺した Non-ope 群と 16 週後に屠殺した Sham-ope 群および Ope 群で差がなかった。この事実は、本モデルでは Preoperation の時点から Postoperation の

時間的経過の間に組織学的な肺気腫の進行はなく、Preoperation の時点で組織学的な肺気腫が完成していたことを示している。

以上からこれらの肺気腫モデルが均一性をもって作成し得ることが分かったので、無作為に3群を作成し本実験を開始した。このモデル犬を用いて本実験を行った結果、本法につき以下の事実を確認することが出来た。第一は気漏防止効果であり、手術直後およびその後8週にわたり気漏発生例はなかった。第二はその呼吸機能に与える効果であり、expiratory flow の改善と airway resistance の改善を認めた。第三は安全性の確認であり、隔離された遺残肺は感染および血流低下に伴う副障害などを起こさず基質化していた。この結果は本法が肺気腫に対する LVRS の手技として臨床応用し得ることを示唆した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 近 藤 哲
副 査 教 授 西 村 正 治
副 査 教 授 秋 田 弘 俊

学 位 論 文 題 名

A new, simple stapling technique for pulmonary emphysema: its effects and safety for improving respiratory function

(肺気腫に対する新しい手術法
- その呼吸機能の改善効果と安全性について)

今日、肺気腫に対する外科治療として Lung volume reduction surgery (LVRS) が広く行われるようになったが、申請者らは Sugarbaker らの plication method を改良した独自の simple stapling technique を工夫した。この方法は気腫肺部分を切除せず残存肺との間を stapler で遮断する簡便な方法であるが、plication method と比べて手技が容易であり、追加の stapling が掛けやすいと言うメリットがある。しかし、このような気腫肺を切除しない方法において、はたして気漏をほぼ完全に防止し得るか、あるいは手術後に呼吸機能を回復させ得るかどうかについての基礎的研究は行われておらず、また隔離された遺残肺の感染の可能性、血流低下に伴う副障害などの問題も解決されていない。そこで犬の肺気腫モデルを作成し、本法を用いた LVRS の安全性と有用性を検討した。

体重 9~13kg のメスのビーグル成犬 12 頭を使用し、Papain 5.0mg/kg を全身麻酔下に気管支鏡を用いて 2 週間毎計 4 回、肺に注入し気腫肺を作成した。このように作成した肺気腫犬を以下の如く 3 つのグループに各 4 頭ずつ任意に分けた。Operation group (Ope group) : 肺気腫作成開始から 8 週後に本法による手術を行ない、肺気腫作成開始から 16 週後に屠殺した。Sham-operation group (Sham-ope group) : 肺気腫作成開始から 8 週後に試験開胸のみを行い、肺気腫作成開始から 16 週後に屠殺した。Non operation group (Non-ope group) : 肺気腫作成開始から 8 週後に屠殺し組織学的検索に供した。呼吸機能は肺気量分画、FRC、Cst、Raw、sGaw を肺気腫作成前 (Baseline)、肺気腫作成から 8 週後 (Preoperation)、及び 16 週後 (Postoperation) に

測定した。

- 1) 手術所見：手術後 30 分以内に全例胸腔ドレーンの抜管ができ、観察期間中に皮下気腫などの気漏を疑わせる所見は認めず、全例が肺摘出まで生存した。
- 2) 呼吸機能の比較検討：Baseline と Preoperation 間の各種呼吸機能の指標は臨床的な肺気腫に類似した変化を示した。なお、これらの呼吸機能はどの指標も Ope group、Sham-ope group、Non-ope group の 3 群間に統計学的な有意差は無く、呼吸機能の面からは、Preoperation の時点で同一の肺気腫犬が作成されていた。Preoperation における各種呼吸機能の値を各群における術前後の推移と、群間の比較を行いその変化率を比較したところ、Ope 群は Sham-ope 群に比べて FEV0.5%、Raw、sGaw の 3 つの指標で有意差をもって改善した。
- 3) 肺摘出時の所見：Preoperation の時点で採取した Non-ope group の肺組織は、健常肺と比べて肺胞壁の破壊、肺胞腔の拡大を認めた。Postoperation の時点で採取した Ope group の非隔離部および sham-ope group でも同様な所見を認めたが、組織内に多核白血球あるいは円形細胞浸潤などの炎症反応は全く認めなかった。これらを、肺胞腔の肺組織に対する割合である Volume Ratio of Alveolar Space で比較すると、健常肺に比べて 8 週、16 週のいずれの時点でも有意な上昇を認めた。一方、8 週と 16 週 (Non-ope group と Ope group あるいは、Non-ope group と Sham-ope group) の 2 群間の比較では有意な差を認めず、組織学的に見ると肺気腫は 8 週の時点で完成されたものと考えられた。Ope group の隔離部は豊富な血管を有する広範な線維組織で占められ非隔離部肺組織の胸膜と連続していた。線維組織の中央部には虚脱した肺胞組織をわずかに認め、その周囲は特に密な線維組織および血管で囲まれていた。また、一部巣状に出血巣を認め、この部にはヘモデジリンを貪食したマクロファージを多数認めた。

本実験の結果、本法につき以下の事実を確認することが出来た。第一は気漏防止効果であり、手術直後およびその後 8 週にわたり気漏発生例はなかった。第二はその呼吸機能に与える効果であり、expiratory flow の改善と airway resistance の改善を認めた。第三は安全性の確認であり、隔離された遺残肺は感染および血流低下に伴う副障害などを起こさず基質化していた。この結果は本法が肺気腫に対する LVRS の手技として臨床応用し得ることを示唆した。

口答発表において秋田弘俊教授より①長期観察した場合隔離肺はどうか、また感染のリスクはどうか、②他疾患でこの手技を応用できるかについて質問があった。続いて西村正治教授より①static compliance と dynamic compliance について、②肺気腫の組織学的評価の方法について、③隔離肺の血管増生について、④実際の臨床において隔離肺はどうかに関して質問があった。最後に近藤哲教授より、①この実験モデルでの肺気腫は diffuse type だが、VRS の効果が現れる機序についての質問があったが、いずれの質問に対しても申請者はおおむね妥当な回答をした。

本法を用いた LVRS の安全性と有用性を明らかにし臨床応用の可能性を示唆した

本研究の意義は大きく、審査員一同協議の結果、申請者が博士（医学）の学位授与に値するものと判定した。