

| | |
|----------|---|
| 氏 名 | 漆 智 |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医 学) |
| 学位記番号 | 医 博 第 3034 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 19 年 1 月 23 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 研究科・専攻 | 医学研究科外科系専攻 |
| 学位論文題目 | The study on the improvement of the survival of ischemic skin flaps (虚血性皮弁の生着率向上に関する実験的研究) |
| 論文調査委員 | (主査) 教授 鈴木 茂彦 教授 宮地 良樹 教授 開 祐司 |

論 文 内 容 の 要 旨

『目的』今日の形成外科的手法において、皮弁移植における虚血性壊死はなお重要な問題として認識されているが、有効な治療方法未だ確定されていない。本研究は、虚血性皮弁壊死に対するフィブリン (fibrin) およびニコランジル (nicorandil) の効果を検討した。

『材料方法』10週齢雄性 Wistar ラットを用い、ネブタール麻酔下に、背部肩甲骨下 1cm を基部とする 3×7cm の全層皮弁を挙上した後、同部に戻して周囲皮膚に縫着した。実験処置として、Fibrin の皮下組織への塗布、あるいは、nicorandil の経口胃内注入を行い、その効果を検討した。検討項目は、皮弁の組織血流を皮弁作製前、直後と 1, 3, 7 日後に基部から 1, 3 および 5cm の部位でレーザー血流計を用いて測定し、術前値に対する百分率 (血流変化率) で評価した。また、皮弁生着率は、皮弁作成 7 日後の全皮弁面積に占める生着範囲の割合を画像分析ソフトで計測して算出した。その後、皮弁組織を摘出し、H.E 染色と α -SMA 染色を行って組織学的な検討を加えた。また、Nicorandil の実験では HUVECs (ヒト臍帯静脈内皮細胞) を用いて、nicorandil の血管新生作用の有無を *in vitro* で検討した。

『結果』組織血流は、皮弁基部から 1cm の部位では fibrin また nicorandil 治療群と対照群の間に有意差がなかったが、5cm の部位では 7 日後には、対照群で血流変化率が低下したのに対し、fibrin あるいは nicorandil 治療群でいずれも有意に回復が確認された。7 日後の生着率は、対照群と比べて、fibrin あるいは nicorandil 治療群で有意に改善した。組織学的検討では、対照群で広範囲の壊死と少数の血管が認められたのに対し、fibrin あるいは nicorandil 治療群では、細胞はほとんど正常な形態を維持し、多数の血管が確認された。Nicorandil の実験では、*in vitro* で nicorandil に血管新生作用が無いことを確認した。両実験ともに、7 日後の生着率は、基部から 5cm における組織血流変化率と有意に相関した。

『結論と考察』Fibrin あるいは nicorandil による虚血性皮弁壊死の抑制効果が確認された。過去の報告によると、fibrin は *in vitro* での血管新生誘導作用が示されており、この有効性を *in vivo* で確認できたものと考えられた。また、nicorandil は、従来から知られていた血管拡張作用に加えて、虚血により誘導される血管内皮細胞の apoptosis を抑制する作用が *in vitro* で示されており、この作用が皮弁壊死抑制に関与した可能性も考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

今日の外科において、皮弁移植における虚血性壊死は重要な問題として認識されている。外科的な皮弁壊死予防法では、治療過程を複雑化し、手術後の合併症も増加する。一方、血管拡張剤、成長因子、抗アポトーシス剤などの薬物による予防法は簡便であり、注目されている。本研究は、細胞外マトリックスの成分である fibrin および抗狭心症薬である nicorandil の虚血性皮弁壊死に対する効果を検討した。

ラット背部に幅 3cm 長さ 7cm の全層皮弁モデルを作成し、fibrin の皮下組織への塗布あるいは nicorandil の経口投与を行った。組織血流は、皮弁基部から 5cm の部位では 7 日後には、対照群で低下したのに対し、fibrin あるいは nicorandil 治

療群でいずれも有意に回復した。7日後の生着率は、対照群と比べて、fibrinあるいはnicorandil治療群で有意に改善した。以上の結果からfibrin或いはnicorandilによる虚血性皮弁の生着率向上効果が確認された。Fibrinが血管新生誘導作用を持つことはin vitroで報告されていたが、本研究はその作用をin vivoで確認したものであり、加えて早期の阻血性壊死を防護する作用をもつことが示唆された。また、nicorandilは、血管内皮細胞に対する直接の増殖促進効果は認められなかったことから、従来in vitroで示されている血管内皮細胞のアポトーシスを抑制する作用が、血流改善及び皮弁壊死抑制に関与した可能性も考えられる。

これらの研究結果は、虚血性皮弁の生着率向上をめざす新しい治療法を開発に寄与するところが多い。従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年12月11日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。