

氏 名 やまもと やすみち 山 本 恭 通
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)
 学 位 記 番 号 医 博 第 2156 号
 学位授与の日付 平成 11 年 7 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 Intrathoracic esophageal replacement in the dog using a collagen sponge-silicone double layer tube as an artificial esophagus.
 (コラーゲンスポンジーシリコン2層管人工食道によるイヌ胸腔内食道の置換実験に関する研究)

論文調査委員 (主 査)
 教 授 今 村 正 之 教 授 山 岡 義 生 教 授 清 水 慶 彦

論 文 内 容 の 要 旨

Intrathoracic esophageal replacement in the dog using a collagen sponge-silicone double layer tube as an artificial esophagus.

(コラーゲンスポンジーシリコン2層管人工食道によるイヌ胸腔内食道の置換実験に関する研究)

従来の人工食道による食道置換は狭窄、瘻孔、感染、移植食道の脱落等の合併症のため困難であった。これらの人工食道は、生体非吸収性合成材料からなり、管腔構造を維持するため人工食道が置換部位に残ることを目的としてきたためである。本研究で用いた人工食道の特徴はコラーゲンスポンジが自己組織再生の足場となり次第に吸収され、一旦自己組織が再生した後はシリコンステントチューブを抜去することで異物を生体内に残さず上記の合併症が予防できることである。我々はこの人工食道を用いて10 cmに渡る頸部食道の置換実験で、完全な組織再生と嚥下機能の回復に成功したことを報告している。本研究の目的は、頸部に比し周囲組織が乏しく、吻合部に胸腔内陰圧がかかり、胸水などによりコラーゲンスポンジの吸収が早いと考えられる胸腔内で我々の人工食道が使用可能かどうかを確認することである。

9頭の雌ビーグル犬を右開胸下で胸腔内食道5 cmを切除し人工食道で置換した。術後28日間は中心静脈栄養だけで栄養し、29日目に内視鏡を用いてシリコンステントチューブを経食道的に抜去し、ただちに経口摂取を再開した。術後1, 2, 3, 3, 6, 12, 24カ月に1頭づつ犠牲死し、組織学的に検討した。

7頭は犠牲死まで元気に生存し、1頭は術後26カ月の現在合併症なく生存中である。1頭は術後10カ月で栄養失調のため死亡した。術前と犠牲死時の体重の変化は-3.5 kg (-41%) から+2.8 kg (+35%) であった。術後3カ月までは全例体重が減少したが、その後回復し1年以上生存3例はいずれも術前体重を超えて体重が増加した。再生した食道は長軸方向の短縮と、中央部の狭窄を生じた。短縮率は34%から75%、狭窄率は13%から50%であった。再生食道の短縮と狭窄はステント抜去直後より術後3カ月まで進行したが、以後は変化しなかった。術後1カ月以内に人工食道置換部は、再生した2層のコラーゲン層により置換され、内腔面は無構造コラーゲン層、外側はコラーゲン線維束からなる線維性コラーゲン層であった。この線維性コラーゲン層にmyofibroblastを豊富に認めた。術後3カ月で線維性コラーゲン層は1カ月に比し薄くなり、myofibroblastも消退して、内腔面に重層扁平上皮からなる食道粘膜が再生していた。術後12カ月までに食道腺を再生食道全長で認めた。粘膜筋板は術後3カ月から島状の平滑筋として出現し、12カ月で食道全長で不連続な平滑筋層として再生していた。術後3カ月まで骨格筋線維断端に幼弱いmyotubeあるいはmyoblastを認めたが、24カ月後も再生食道中央部には骨格筋は認めなかった。

コラーゲンスポンジーシリコン2層管を用いた胸部食道置換に成功した。再生食道の中央部の狭窄の進行により術後3カ月まではすべての実験犬の体重は減少したが、術後3カ月以降は狭窄の固定化と共に体重は回復し術後1年で元の体重以上

に回復した。この狭窄と再生食道の長軸方向の短縮の原因は術後1カ月で認められ3カ月で消退する線維性コラーゲン層に認めた myofibroblast の創傷収縮作用のためであった。再生食道には食道上皮、食道腺および島状平滑筋からなる粘膜筋板が全長に再生した。骨格筋は頸部食道置換実験では完全に再生したが胸腔内での再生は不充分であった。原因として、胸水などによるコラーゲンスポンジの早すぎる分解や、ゲル化したコラーゲンスポンジの胸腔内への流れ込みによる移植部位からの流出などが考えられる。コラーゲンのスポンジ構造を維持しながら移植部位に留置する対策を講じることでよりよい組織再生が可能であると思われた。

論文審査の結果の要旨

これまで人工食道の研究は多数試みられてきたが、胸腔内食道置換に成功したものは少ない。申請者らは自己組織再生型人工食道を研究し、すでに頸部食道置換で自己組織の再生を認めたことを報告している。本研究はこの人工食道を胸腔内に導入し、自己組織の再生程度を確かめることである。イヌの胸腔内食道5 cmを切除し、ブタ皮膚由来コラーゲンスポンジで被覆したシリコンチューブで置換した。術後29日目にシリコンチューブを抜去した。全例経口摂取が可能となり、術後1年以上生存犬は術前の体重を超えて成長した。術後29日目より術後3カ月まで、再生食道中央の狭窄が進行したが、それ以降は狭窄は進行しなかった。術後3カ月で食道上皮は完全に再生し、術後12カ月までに食道腺と島状の粘膜筋板は再生した。骨格筋は再生食道中央部では観察期間を通して認めなかった。狭窄の原因は食道上皮が完成するまで再生食道に存在する myofibroblast による創傷収縮作用によるものであった。今後、上皮の再生を早めることで狭窄を予防できる可能性がある。

以上の研究はコラーゲンマトリックスを用いた人工食道の開発に貢献し、食道外科における治療に寄与するところが多い。

したがって、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11年5月12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。