



TITLE:

Replacement of a 5-cm intrathoracic trachea with a tissue-engineered prosthesis in a canine model(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ueda, Yuichiro

CITATION:

Ueda, Yuichiro. Replacement of a 5-cm intrathoracic trachea with a tissue-engineered prosthesis in a canine model. 京都大学, 2021, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2021-09-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k23470>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	上田 雄一郎
論文題目	Replacement of a 5-cm intrathoracic trachea with a tissue-engineered prosthesis in a canine model (イヌモデルにおける組織工学人工気管を用いた5 cmの胸部気管置換)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】気管切除再建において短い距離は直接吻合が可能であるものの、切除の限界は6 cmとされている。この制限を克服するために様々な人工気管が開発されてきたが、狭窄、肉芽や吻合部離開など合併症も多く、未だ良好な結果が得られていない。特に胸部気管周囲は血流が乏しく、組織も疎であることから、直接吻合、気管移植、人工気管置換はいずれも危険で困難である。本研究において大綱を用いた自己組織化人工気管を使用してイヌの胸部気管再建を施行し、実現可能性、安全性について検討した。</p> <p>【方法】#1 人工気管の構造 内腔2 cm、長さ6 cmのポリプロピレンメッシュを筒型に加工し、フレームワークを作成した。#2 コラーゲンの調整 コラーゲンはブタ由来のアテロコラーゲンを用いた。酸性または中性コラーゲンスポンジで加工した人工気管を大綱に埋入したところ、1%中性コラーゲンが最も異物反応がなく、適度な強度を有して大綱に取り込まれた。予備実験の結果より、上記条件で作成した人工気管を本研究で使用することとした。#3 本実験 イヌ(7.5—10.6 Kg) 9頭を用いた。気管再建の3週間前に1期目の手術として人工気管を大綱に留置した。2期目の手術は、経横隔膜的に大綱と1塊となった人工気管を胸腔内へ誘導した。右開胸にて胸部気管を露出させ、5 cm管状切除し人工気管と端々吻合した。気管置換後定期的な気管支鏡検査を行い、犠牲死させ組織学的評価を行った。</p> <p>【結果】1頭を術後3ヶ月で横隔膜ヘルニアによる腸閉塞にて犠牲死させ、1頭が術後6ヶ月で突然死したが死因は不明であった。どちらのイヌも明らかな気道合併症は認めなかった。その他7頭のイヌは1年以上生存したが、1頭を16ヶ月で食思不振により犠牲死させ、1頭が30ヶ月で胃潰瘍により突然死した。気管支鏡検査では、感染、気道狭窄など明らかな気道合併症を認めなかった。また大綱と一体化した人工気管は血管造影において中央部を含めた人工気管全長に渡る豊富な血流を確認した。組織検査では全長に渡って上皮化を認め、吻合部から人工気管中央部に向かって再生する線毛が観察された。しかし、吻合部から約1 cm離れた部位から線毛の再生が乏しくなり、気管置換後2年を経過しても中央部は単層扁平上皮を認めるのみであった。</p> <p>【考察】人工気管は長期の内腔保持が可能であること、生体親和性を有すること、十分な血流を確保することが重要である。本研究では長期に人工気管の物性を保持するため、非吸収性の素材を用いて作成し、長期の内腔保持を可能とした。また中性コラーゲンは生体親和性に優れており、本法は予め大綱に留置することにより気管置換前に人工気管が自己組織に取り込まれた。そのため気管置換後に異物反応を起こさず、大綱の血流も豊富であることから早期の自己組織化が可能で内腔の狭窄が起きない人工気管モデルが実現した。また、大綱は豊富なリンパ組織を有しており、感染コントロールにおいて重要な役割を持つため、感染予防にも有用であったと考えられる。人工気管内腔は全長に渡り完全な上皮化を達成したが、長期観察でも中央部の線毛の再生は観察出来なかった。また、本法は2期的な手術が必要であり、消化器系の合併症</p>			

が散見されることから、侵襲性に関しては課題が残る。

【結語】大綱で自己組織化したコラーゲン加工メッシュ型人工気管は困難な胸部気管切除再建例における安全な解決法となりうる。

(論文審査の結果の要旨)

気管切除再建において切除限界は6 cmとされており、この制限を克服するために様々な人工気管が開発されてきた。しかし狭窄、離開や感染など合併症も多く、臨床上良好な結果が得られていないのが現状である。特に長い胸部気管置換は合併症を起こすと致命的となるため、さらに危険で困難な手技である。今回イヌモデルを用いて大綱にて予め自己組織化したコラーゲン加工人工気管が長い胸部気管置換を合併症なく安全に施行できる、と仮説を立て研究を行った。条件の異なるコラーゲンを使用して長さ6 cm、内腔径2 cmの人工気管を作製し、イヌの大綱に埋入したところ1%中性コラーゲンで作製した人工気管が最も適度な強度を持ち、良好に自己組織化された。自己組織化した人工気管は血管造影にて全長に渡る豊富な血流を認めた。この人工気管を9頭のイヌの大綱に3週間埋入し、その後大綱と一塊となった人工気管を胸腔内へ誘導し、5 cmの長さの胸部気管置換を行った。その結果9頭中7頭が1年以上、最長33ヶ月生存した。人工気管の生体親和性は良好で、全頭狭窄、離開や感染などの気道合併症を認めなかった。組織学的には線毛の再生、全長に渡る上皮化を確認した。結論として、大綱で自己組織化したコラーゲン加工人工気管は困難な胸部気管切除再建例における安全な解決法となりうると考えられた。

以上の研究は気道合併症を起こしにくい組織工学人工気管の開発に貢献し、胸部気管切除再建法の向上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、令和3年8月31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。