

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592085

研究課題名(和文) 肺癌に対する体外肺切除における、気管支創傷治癒へのキトサンナノ繊維シートの効果

研究課題名(英文) The efficacy of chitosan sheet covering for bronchial anastomosis wound healing in extracorporeal lung resection for lung cancer

研究代表者

松本 勲 (MATSUMOTO, Isao)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：80361989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】肺癌に対する「体外肺切除」における、キトサンシートの気管支吻合部創傷治癒への効果と安全性について検証。【対象と方法】犬で体外肺切除モデルを作成し、気管支吻合部被覆を 対照群：被覆なし、C群：キトサンシート被覆、M群：肋間筋被覆、に分け比較。【結果】対照群1頭は気管支縫合不全、膿胸で死亡。他は全頭犠牲死まで合併症なく生存。気管支吻合部組織血流、気管支吻合部の炎症改善、胸部Xpでの肺水腫改善において、いずれもC群が最も良好。気管支吻合部外側の肉芽・血管新生はM群>C群>対照群。【結語】体外肺切除の気管支吻合において、キトサンシート被覆は安全に創傷治癒を促進し、肋間筋被覆よりも有用。

研究成果の概要(英文)：Aim: We investigated the efficacy and safety of chitosan sheet covering for bronchial anastomosis wound healing in "extracorporeal lung resection (ECLR)" for lung cancer. Materials and methods: ECLR model was prepared and applied to dogs in control group (no covering), C group (chitosan sheet covering), and M group (intercostal muscle covering). Bronchial anastomotic site healing statuses were compared among the groups. Results: One dog of the control group died due to bronchial fistula accompanying empyema. All other dogs survived with no complication. C group had the highest recovery in tissue blood flow of bronchial anastomotic site, inflammation improvement of anastomotic site, and lung edema improvement on chest X-ray films. Granulation and angiogenesis around the anastomotic site were promoted the most in M group followed by C group and then the control group. Conclusion: For bronchial anastomosis wound healing in ECLR, chitosan sheet covering is safe and promotes wound healing.

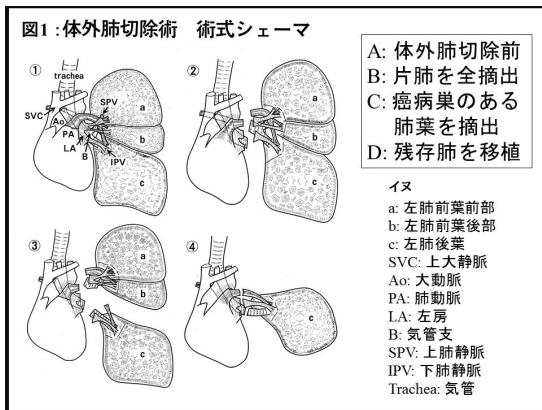
研究分野：呼吸器外科学

キーワード：体外肺切除 肺癌 気管支創傷治癒 キトサン 肋間筋

1. 研究開始当初の背景

【肺癌に対する体外肺切除】

肺葉切除やスリーブ肺葉切除では根治的切除ができない中心型進行肺癌に対しては、通常片肺全摘術が行われている。ただし、低呼吸機能から片肺全摘が不能な症例も多く、また片肺全摘が可能でも、術後の心肺機能が著しく低下し、日常生活を十分行うことができなくなる症例も多い。このような症例の中には、図1のように、いったん片肺を摘出し、癌病巣が存在する肺葉を切除した後、残存肺を移植する、「体外肺切除」が適応となるものがある。



これまでわれわれは、科学研究費補助金を得て「体外肺切除」の術式を確立し、その術式と問題点を報告してきた。「体外肺切除」では癌病巣を取り除く操作を体外で行うため、炎症性変化が強い場合でも、剥離操作などによる予期せぬ出血はなく、安全確実に病巣部を取り除くことが可能である。また、「体外肺切除」は自家肺移植であり拒絶反応は起きないため、術後免疫抑制剤投与は不要である。

一方で、「肺癌に対する体外肺切除」では術後気管支断端瘻の発生が多い。この気管支断端瘻が致死的であり、術式開発当時、肺移植の周術期管理がまだ発展途上であったこともあり、「体外肺切除」は普及に至っていない。われわれは、気管支断端瘻が起こり易い原因について、肺癌手術に必要なリンパ節郭清の範囲が広いほど気管支吻合部の血流が落ちることが関与していることを証明した。肺移植の手技や周術期管理が標準化され、手術成績が安定した今こそ「肺癌に対する体外肺切除」は見直されるべき術式である。そのためにはリンパ節郭清を行っても気管支吻合部の創傷治癒を促進する方法を開発する必要がある。

【キトサンによる組織再生促進】

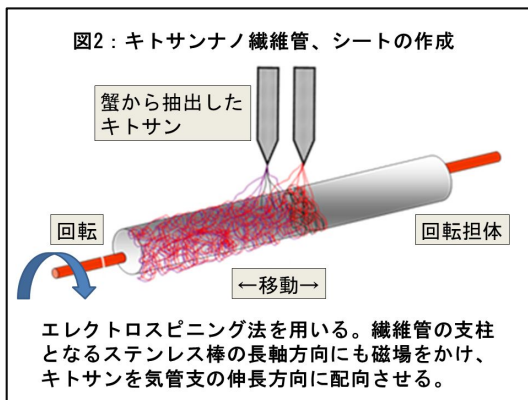
キトサンは蟹の甲羅や腱などから抽出され、生体親和性や保湿性が高く創傷被覆材や化粧品に用いられている。近年、ナノテクノロジーの発達によって、蟹から抽出したキトサンをエレクトロスピニング法で管状やシート状に構築することが可能となった。このキ

トサンで構築したナノ繊維管を用いて神経再生へ応用する基礎研究が始まっている。

これまでわれわれは、科学研究費補助金を得て、キトサンナノ繊維管が交感神経や横隔神経などの胸腔内自律神経を再生させる効果があることを証明した。また、本研究の予備実験として、肺や気管支の縫合部に、キトサンナノ繊維管(シート)を被覆することによって、良好に創傷治癒が行われることを確認している。

【肺癌に対する対外肺切除における、気管支吻合部創傷治癒へのキトサンナノ繊維管(シート)の効果に関する検討】

キトサンナノ繊維管(シート)はその形状から、気管支吻合部に被覆することが容易であり、複雑な操作を必要としない。今回、「肺癌に対する体外肺切除」において、気管支吻合部にキトサンナノ繊維管(シート)を被覆することにより、気管支断端瘻の予防に効果があることが期待され、動物実験によってその効果を証明したい。



2. 研究の目的

中心型進行肺癌に対して、いったん片肺を摘出し、癌病巣が存在する肺葉を切除した後、残存肺を移植する「体外肺切除」において、気管支瘻が問題となる。本研究では、カニの甲羅や腱から抽出して作成したキトサンナノ繊維シートの気管支吻合部創傷治癒への効果に関して、その安全性と有用性を、ビーグル犬を用いた動物実験で検証した。

3. 研究の方法

ビーグル犬を用いて体外肺切除モデルを作成した。全身麻酔下に左開胸し、左肺全摘を行った後、左肺後葉のみを自家移植した。次いで、肺癌に対する2群郭清を行った。気管支吻合部の被覆法を以下の3群に分けて比較した: 対照群: 被覆なし、(n=5)、キトサン群: キトサンシート被覆 (n=5)、肋間筋群: 肋間筋被覆 (n=5)。被覆法の評価として、術直後、術後3日、術後7日、術後14日、術後1か月、術後2か月に、気管支鏡下に観察し、吻合部組織血流の測定、胸部X線写真撮影などを行い、治癒過程を評価した。術後2か月に犬を犠牲死させ、摘出した気管

支吻合部の病理学検査を行った。

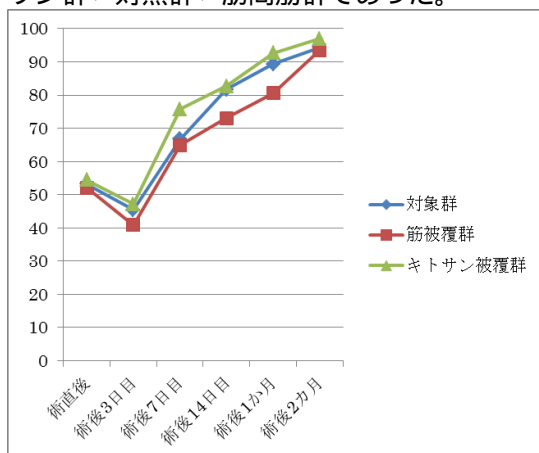
#### 4. 研究成果

【対象動物】月齢 6~14(平均 9±2)か月、体重 9.6~11.9(平均 9.8±0.7)kg のビーグル犬。

【生存・合併症】手術時間は対照群で平均 159±8 分、肋間筋群で平均 180±9 分、キトサン群で平均 162±6 分。血行遮断時間は対照群で平均 63±8 分、肋間筋群で平均 59±4 分、キトサン群で平均 59±5 分。

対照群 1 頭を術後 14 日目に失った以外は全頭術後 2 か月の犠牲死まで生存した。死亡例では気管支吻合部の瘻孔と膿胸を認めたが、肺動静脈には閉塞や血栓形成などを認めなかった。

【気管支吻合部組織血流】吻合部中枢側気管支粘膜に対する吻合部の組織血流量の比率(%)を測定。各群ともに術後 7 日目に最も低下したが、有意差はないものの、経過でキトサン群 > 対照群 > 肋間筋群であった。



【気管支鏡検査所見】吻合部評価として、炎症所見、粘膜上皮再生、狭窄の度合いを、重度：3点、中等度 2点、軽度 1点、なし 0点としてスコア化した。経過で改善の度合いはキトサン群 > 肋間筋群 = 対照群であった(一時的狭窄に関しては肋間筋群が最も強かった)。

	術後3日	術後7日	術後14日	術後1か月	術後2か月
対照	1.6±0.5	2.0±0.6	1.3±0.4	0	0
肋間筋	1.8±0.4	2.0±0	1.0±0	0	0
キトサン	1.8±0.4	1.4±0.5	0.8±0.4	0	0

【胸部 Xp】胸部 X線写真の評価として、胸水、肺水腫の度合いを上記のようにスコア化した。肺炎は死亡例以外に認めなかった。経過で改善の度合いはキトサン群 > 対照群 > 肋間筋群であった。

	術後3日	術後7日	術後14日	術後1か月	術後2か月
対象	1.2±0.8	0.8±0.8	0	0	0
肋間筋	1.8±0.4	1.4±0.4	0.6±0.5	0	0
キトサン	1.2±0.5	0.4±0.5	0	0	0

【気管支吻合部の組織学的所見】死亡例以外全例において、吻合部気管支粘膜上皮再生は完成しており、気管支軟骨間での膠原組織の配列は正常で、炎症細胞の浸潤は認めなかった。吻合部外側においては、対照群では薄い線維化した肉芽組織層が覆っているのに対して、キトサン被覆群は厚めの線維層で覆われていた。筋被覆群は線維化層の外側に筋層で覆われており、より強固な状態となっていた。

以上から、体外肺切除における気管支吻合において、キトサンナノ繊維シートは吻合部創傷治癒を促進し、肋間筋被覆よりも有用な被覆法である。

以上をまとめ、学会・論文報告を行う予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

松本 勲 (MATSUMOTO, Isao)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：80361989

##### (2) 研究分担者

早稲田 龍一 (WASEDA, Ryuichi)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：20579651

渡邊 剛 (WATANABE, Go)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60242492

滝沢 昌也 (TAKIZAWA, Masaya)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：90612317

小田 誠 (ODA, Makoto)

金沢大学・医学系・准教授  
研究者番号：50224241