

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007-2008
課題番号：19591564
研究課題名 (和文) 食道癌手術時の吻合をより安全にするための適切な血管作動性物質投与方法を解明する研究
研究課題名 (英文) Analysis of the beneficial lipo-prostaglandin E1 administration method in esophageal surgery
研究代表者 池田 佳史 (IKEDA YOSHIFUMI) 帝京大学・医学部・准教授 研究者番号：20222870

研究成果の概要：

ブタによる動物実で血管作動性物質である PGE1 や lipo-PGE1 の投与により胃管阻血部での組織血流量の有意な増加が認められ、PGE1 群は投与終了 10 分後で有意に血流量が減少したにも関わらず lipo-PGE1 群では、その作用は持続していた。さらに、lipo-PGE1 投与群での組織血流量の持続時間の検討にて投与終了後 120 分でも血流量は有意に増加していることが認められ、lipo-PGE1 投与が PGE1 持続投与に比較してコスト的に安価であることが解った。以上より、lipo-PGE1 の陥欠投与により QOL を損なわずに縫合不全のリスクを低下させ得る可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：食道外科学

1. 研究開始当初の背景

近年、食道癌の治療成績は CDDP を中心とした化学療法・放射線療法の導入や 3 領域郭清を含めた外科的手術療法の向上により改善してきた。さらに、術前化学放射線療法による Down Staging により、今までは切除不能であった食道癌も根治切除可能となる機会が増えてきている。

しかし、食道癌は高齢者に好発し、飲酒、喫煙の背景因子の影響もあり、肝機能障害・肺機能低下・狭心症などの心疾患を合併した

一般状態が不良の患者が多く、術後合併症を併発する危険性は他の消化器癌手術に比べて非常に高い。

さらに、術前の化学療法や放射線療法の影響による易感染性や創傷治癒の遅延などと関連する合併症が引き起こされる危険性も増加している。開胸操作による食道切除・リンパ節郭清と開腹操作による食道再建術は手術侵襲が大きく、また、腹部臓器を頸部まで挙上して頸部食道と吻合するため吻合部の緊張と血流の問題が生じる。そのため、食

道外科が始まって以来、肺合併症と縫合不全は食道癌手術における二大合併症となっている。肺合併症は、術中の分離肺換気により手術時間は短縮され無用な肺への圧迫を避けられ肺の損傷を低下させ、術後呼吸管理の向上により減少してきた。縫合不全は、器械吻合器の普及と発達により発生頻度は約 10% 程度までに低下してきた。

しかし、術前療法が非常に普及してきた近年では、化学療法による全身状態への影響や放射線照射による吻合部となる食道壁への直接的な影響により縫合不全の発生率は非常に高くなり、施設によっては約 50% と報告されている。縫合不全は、食事摂取の時期を遅らせるばかりか、時には重篤な感染症を併発し致命的合併症を招くこともある。また、術後の後療法も遅延させる。

2. 研究の目的

消化管吻合における縫合部の創傷治癒には再建臓器の組織血流と消化管の緊張が関連すると考えられ、縫合不全の減少のために組織血流の保持と消化管の緊張の緩和がおこなわれている。

われわれは、Laser-Doppler flowmetry 法に基づき組織血流量計 (ALF21: アドバンス社、東京) を用いて再建臓器の組織血流量を測定し、その血行動態を研究してきた。そして、食道癌の胃管再建では胃管吻合部の縫合部組織血流量が 14ml/min/100g 以上の症例では縫合不全が一例もなく、逆に組織血流が 10ml/min/100g 以下の症例は全例縫合不全を起こしていたと報告してきた。

血管作動性である PGE1 は末梢血管を拡張し阻血部の血流を改善すると報告されているが、速やかに肺で失活されるため長期間の持続投与が必要となる。一方、lipo-PGE1 は、レシチンでおおわれた直径約 0.2 μ m の脂肪微粒子中に PGE1 を封入したりポ製剤であり、肺での失活を軽減し担体となった脂肪粒子が障害血管壁に集積する作用のため 1 日 1 回の静注で作用としては十分であるといわれている。

われわれは、ブタによる動物実で血管作動性物質である PGE1 や lipo-PGE1 の投与により胃管阻血部での組織血流量の有意な増加が認められ、PGE1 群は投与終了 10 分後で有意に血流量が減少したにも関わらず lipo-PGE1 群では、その作用は持続していた。また、lipo-PGE1 群の PGE1 濃度は PGE1 群と比較して有意に高かった ($p < 0.01$) もの、投与中よりも投与終了 10 分後は有意に減少していた ($p < 0.01$)。この作用は lipo-PGE1 担体となった脂肪粒子が障害血管壁に集積する作用によるものと考えられることを報告してきた。

今回われわれは、lipo-PGE1 の投与が血流

不全となった消化管に与える影響をブタの胃管血流障害モデルを用いた動物実験でおこない、lipo-PGE1 投与による組織血流改善の持続時間を検討し lipo-PGE1 の至適投与時間を検討するとともに PGE1 濃度が投与前値に復してもなぜ組織血流量が維持できるかについて検討する。臨床的には吻合後の組織血流が 14ml/min/100g 以下となり縫合不全発生の危険のある症例で lipo-PGE1 の投与を行い縫合不全の頻度が現在までの症例に対してどの程度改善するかを検討する。

3. 研究の方法

血管作動性物質である lipo-PGE1 投与が血流不全となった消化管に与える影響を現在までおこなってきたブタの胃管の血流障害モデルを用いた動物実験で行い、有効性と適切な使用量、使用方法と短胃静脈での lipo-PGE1 濃度を検討する。

(ブタを使った研究)

32~38kg のブタに前投薬として、atropine 0.05mg/kg, azaperone 2mg/kg, ketamine 10mg/kg を筋注し気管挿管をおこない、isoflurane にて全身麻酔呼吸管理下に実験をおこなう。ブタ総頸動脈にカニューレーションし経時的に血圧モニターする。

開腹し、右胃大網動脈を栄養血管とした大弯側胃管を作成する。短胃動脈 (A) と短胃静脈 (B) に 23G のカニューレを、大腿動脈に 21G のカニューレを挿入し採血ルートとする。動脈圧が安定した後に組織血流量計 (ALF21: アドバンス社、東京) を用いて、同社の S 型プローブを直接胃管の漿膜面に接触させ胃管の組織血流を測定する。適宜、血液を採取し PGE1 濃度を測定する。

① 血管作動性物質である lipo-PGE1 の効果持続時間の研究。

胃管作成後、組織血流量が 8ml/min/100g 程度となる部位を阻血部として実験をおこなう。

コントロールとして生理食塩水、薬剤として PGE1、lipo-PGE1 をそれぞれ 0.05 μ g/kg/min で 10 分間の投与をおこない、投与前、投与中、投与終了 10 分後、20 分後、30 分後、60 分後、120 分後、180 分後、240 分後、360 分後に血流量を測定する。

また、各時点で (A), (B), (C) の部位より EDTA, Na²⁺, indomethacin, trasyllol を含んだ採血管にて採血をおこない、血漿を -20°C にて保存する。

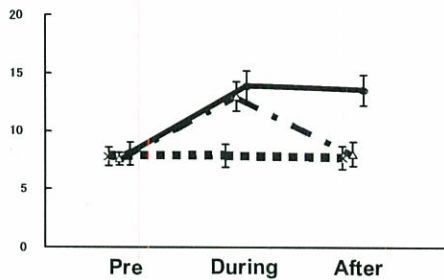
② PGE1 濃度の検討。

保存した血漿で、Prostaglandin E1 Enzyme Immunoassay Kit (Assay Designs, Inc. Ann Arbor, USA) を用いて PGE1 濃度を測定する。

4. 研究成果

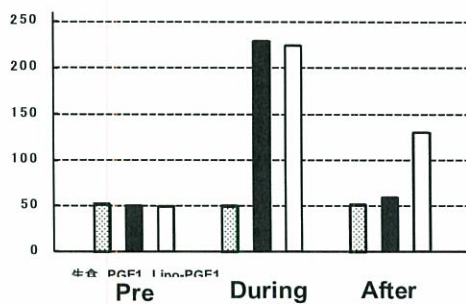
ブタによる動物実で血管作動性物質である PGE1 や lipo-PGE1 の投与により胃管阻血部での組織血流量の有意な増加が認められ、PGE1 群は投与終了 10 分後で有意に血流量が減少したにも関わらず lipo-PGE1 群では、その作用は持続していた。

(Figure1)



また、lipo-PGE1 群の PGE1 濃度は PGE1 群に比較して有意に高かった ($p < 0.01$) もの、投与中よりも投与終了 10 分後は有意に減少していた ($p < 0.01$)。

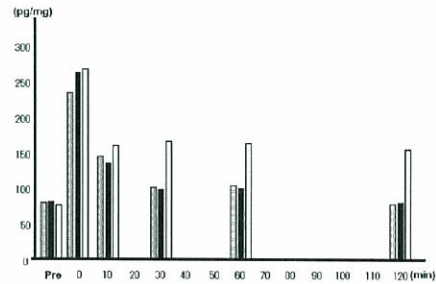
(Figure2)



この作用は lipo-PGE1 担体となった脂肪粒子が障害血管壁に集積する作用によるものと考えられる。

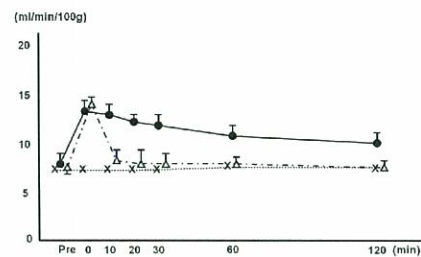
さらに、lipo-PGE1 投与群での組織血流量の持続時間の検討にて投与終了後 120 分でも血流量は有意に増加していることが認められ、lipo-PGE1 投与が PGE1 持続投与に比較してコスト的に安価であることが解った。

(Figure3)



また、全身循環血や短胃動脈血では投与終了後 20 分で lipo-PGE1 群の PGE1 濃度は投与前値に復していたが、短胃静脈血では投与終了 120 分後でも高濃度を維持していた。

(Figure4)



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 1 件)

Ikeda Y, Morita N, Long beneficial effects after lipo-prostaglandin E1 administration on the ischemic gastric tube in pigs., *Dis Esophagus*. 2008;21 (8) :765-9. 査読あり

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 佳史 (IKEDA YOSHIFUMI)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号：20222870

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし