

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 清水 篤志

複数回目の肝切除における問題点として、過去の手術後に形成された癒着に対する剥離操作が加わることで、初回肝切除と比較すると手術侵襲が大きいことが挙げられる。本研究では、肝切除術後に生じる腹腔内癒着に関する臨床医学的および基礎医学的検討を行い、以下の結果を得ている。

1. 肝切除術後の腹腔内癒着防止を目的とした合成吸収性癒着防止フィルムの有効性に関する臨床研究

原発性肝癌および転移性肝腫瘍に対する肝切除に対して、ヒアルロン酸(hyaluronic acid; 以下 HA) ナトリウムと、カルボキシメチルセルロース(carboxymethylcellulose; 以下 CMC) からなる合成吸収性癒着防止材料であるセプラフィルム®(Genzyme 社、米国)が、術後癒着の軽減効果を示すか否かを、介入臨床試験にて検討した。セプラフィルム®は開腹手術後の癒着軽減を目的に、広い領域の手術で臨床使用されている材料で、癒着が予想される組織同士を物理的に隔離するバリアとして癒着を防ぐ材料で、消化管領域や産婦人科領域では多くの臨床研究で有効性が報告されているが、肝切除に対する知見はほとんどなかった。

東京大学肝胆膵外科において、2010年1月から2011年12月までの2年間、原発性肝癌および転移性肝腫瘍に対する肝切除症例201例に対してセプラフィルム®を使用し、各症例の経過を追跡し、2013年12月末までに再発治療で再肝切除を行った31症例をセプラフィルム群とした。対照群は、以前にセプラフィルム®を使用していなかった2008年1月から2009年12月までの2年間に施行していた再肝切除で前回肝切除からの期間が3年以内である93症例とした。

セプラフィルム群に対しては肝切除施行時の閉腹直前に、セプラフィルム®(12.7×14.7cm)を肝門部と肝表面に計2枚留置した。主要評価項目は、手術開始から肝離断開始までの所要時間とした。副次評価項目は手術開始から肝離断開始までの出血量、総手術時間、総出血量、術後1日目のドレーンビリルビン濃度、術後3日目のドレーンビリルビン濃度、術後3日目の血清CRP値、術後早期イレウス・胆汁漏・術後出血を含む合併症発生率とし、セプラフィルム®の肝切除術に対する安全性も評価した。

両群の患者背景として、年齢・性別・診断・肝切除術式・皮膚切開の種類・肝切除回数・前回手術からのinterval、他臓器先行切除の有無・肝門部遮断の有無について比較したが、両群間に差はなかった。主要評価項目である手術開始から肝離断開始までの所要時間(以下中央値[範囲])は、セプラフィルム群

177分[58-441]：対照群 228分[60-596]と中央値でセプラフィルム群に 51 分の短縮が傾向として認められたが、統計学的な有意差は認めなかった($P=0.09$)。術後ドレーン排液の総ビリルビン値と血清 CRP 値、術後合併症の頻度に関しては、他の評価項目を含め両群間に統計学的な有意差を認めなかった。

以上の結果より、肝切除時にセプラフィルム®を使用することで、使用していなかった過去の再肝切除症例と比較し、癒着剥離の所要時間は短縮される傾向にあり、術後合併症率を増加することなくセプラフィルム®の使用が将来の再肝切除における癒着の軽減に寄与する可能性が示唆された。

2. ラットを用いた肝切除後腹腔内癒着モデルの開発と癒着防止バリア材料の有効性に関する動物実験

臨床研究の評価項目は評価者のバイアスが入りにくい客観的な数値として表される反面、腹腔内癒着については間接的な評価であるという限界があった。しかし臨床において非侵襲的に直接評価できる手法はないため、癒着防止治療の開発のためには、肝切除においても従来の他の術後癒着モデルと同様、適切な動物モデルが必要であると考えられた。そこでラットを用いて以下の動物実験を行った。

2-1.

ラットに対し全肝容積の 70%に相当する古典的肝切除を施行し、2 つの肝葉（中葉および左外側葉）の茎部を結紮し同部の肝実質を切除した。肝切除の 1 週間後にラットを安楽死させ、U 字切開にて再開腹し、癒着の強度、範囲、部位を肉眼的に評価した。癒着の程度は過去に報告されている他の動物癒着モデルに倣い、以下のスコアにて評価した。スコア 0,癒着なし；スコア 1,自重によって分離される程度の癒着；スコア 2,鈍的な剥離により分離される癒着；スコア 3,鋭的な剥離が必要な癒着。各スコアリングは、1. 肝離断面、2. 肝門部、3. 肝表と横隔膜面、について部位ごと個別に行った。

その結果、開腹のみ施行し肝切除を行わなかった対照群 5 例では全例、肝周囲に癒着が形成されなかったのに対し、肝切除群 14 例は全例で肝離断面と小腸または大腸との間にスコア 3 の癒着を形成し、100%の頻度で強固な癒着が形成されたことから、このモデルが肝切除後の動物癒着モデルとして適しているものと考えられ、これをラット肝切除癒着モデル (rat hepatectomy adhesion model、以下 RHA モデル) と定義した。

2-2.

RHA モデルに対し、既存の材料および生体内架橋ゲルを用いた新規材料を含む 4 種類の癒着防止バリア材料を使用し、それぞれの効果につき評価した。既存の材料ではセプラフィルム®とインターシード® (Johnson and Johnson 社、米国) を用いた。前者は 1 の臨床研究で用いたものであるのに対し、後者は酸化再生セルロースからなるシート状の材料で、骨盤内癒着防止材料として臨床で使用されている。ゲルは過去に兔の盲腸擦過・腹壁欠損による癒着モデルにおいて、癒着防止効果が報告されている材料で、液体成分からなる異なる材料を生体内で架橋させることで直ちにゲル化しその場に留まるため、立体的で複雑な構造物も効率よく被覆可能であることから、肝切除後の立体面に対するバリア材料としての有効性に期待した。本研究では分子量の異なる HA 同士を架橋させる HAX ゲル、もしくは HA と CMC を

架橋させる HA-CMC ゲルを使用した。

43 匹の雄の Sprague-Dawley ラット (10-13 週齢、体重 250-350g) を無作為に以下の 6 群に割り付けた。

- ・グループ 0 (対照群=開腹施行・非肝切除群、n=5)。
- ・グループ 1 (肝切除施行・癒着防止材料非使用群、n=14)
- ・グループ 2 (セプラフィルム®群、n=6)
- ・グループ 3 (インターシード®群、n=6)
- ・グループ 4 (HAX ゲル群、n=6)
- ・グループ 5 (HA-CMC ゲル群、n=6)

ラットは 43 例全例が肝切除後 1 週間生存し、再開腹評価可能であった。

その結果、グループ 1 のラット全例で、肝離断面と小腸との間にスコア 3 の癒着を形成していたのに対し、グループ 2 の 6 例中 1 例と、グループ 4、グループ 5 の各 6 例中 2 例で同部位の癒着の程度はスコア 2 に軽減された。さらにグループ 3 の 6 例中 3 例は癒着のスコア 1 であり、これらのラットにおいては、肝離断面に癒着している臓器は小腸ではなく大網の一部であった。肝離断面と小腸または大網との間の癒着スコアは、グループ 3 ではグループ 0 およびグループ 2 と比べて統計学的に有意に低かった。肝表面・横隔膜面・肝門部を含めた他の癒着部位については、各治療群間で癒着スコアは有意差を認めなかった。以上より癒着防止材料の効果は、インターシード®が相対的に癒着軽減効果を示したものの、いずれの材料も癒着を完全に防止する効果を示さなかった。インターシード®は他の材料に比べ、分解吸収されにくく材料の遺残が特徴的であった。

2-3.

癒着形成部位に対し組織学的検討を行った。各ラットにおいて、肝との癒着が最も強かった癒着組織を摘出し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。過去に報告されている半定量的なスコアリング (0~3) に倣って、1.線維化、2.炎症、3.血管増生の各項目を評価した。残肝と小腸との間に認められた線維性の構造からなる癒着組織は、炎症細胞および血管増生を伴っていることが確認された。

その結果、線維化・炎症・血管増生に関する組織学的スコアでは各群間で有意差は認めず、肉眼的スコアとの相関は示されなかった。

以上、本研究の臨床研究ではヒトの肝切除に対して既存の合成吸収性癒着防止バリア材料であるセプラフィルム®を使用するという外科的介入を行い、前向きに再肝切除症例を集積し、過去の症例との比較した結果、術中の癒着剥離所要時間の短縮が示され、材料の肝切除に対する癒着軽減効果を間接的に示唆する結果を得た。

また過去に肝切除後の動物癒着モデルの報告がなかったため、古典的なラット肝切除モデルを用いてその術後の腹腔内癒着を評価し、4 種類の癒着防止バリア材料の癒着防止効果を肉眼的・組織学的に比較検討し、インターシード®は術後 1 週間、物理的バリアとして分解されず留まる性質が優れていたことにより、比較的効果が発揮された可能性があるが、いずれの材料も完全に癒着を防止するものではなかった。

肝細胞癌および大腸癌肝転移を中心とした転移性肝腫瘍は切除後の再発率が高いが、再発時の再肝切

除 repeat hepatectomy は患者予後の改善のために有効な治療であり、初回肝切除時から将来の再発および再切除を意識して、術後の腹腔内癒着の軽減を図り、将来の再肝切除の安全性向上を図ることは手術手技の観点からも意義があり、本論文はこれまで軽視されてきた肝切除術後の癒着防止対策の治療法を模索し、再肝切除の安全性を高めるために有用な癒着防止治療の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。