Twinkle 東京女子医科大学学術リポジトリ
Tokyo Women's Medical University - Information & Knowledge Database
https://twinkle.repo.nii.ac.jp

(第39回未来医学研究会大会より<特集I>)フロントランナー報告組織工学がもたらす新たな呼吸器外科治療

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-11-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神崎, 正人 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00031716

フロントランナー報告

組織工学がもたらす新たな呼吸器外科治療

東京女子医科大学 医学部 外科学（第一）
神崎 正人
Masato Kanzaki

呼吸器外科手術では、外科手術時の合併症である出血、感染に加え、肺から空気が漏れる肺気漏という特有の合併症がある[1, 2]。肺気漏は、末梢気管支から空気が漏れる気管支瘻と肺実質から空気が漏れる肺瘻に大別され、いずれも胸膜欠損部に起こる。肺気漏の閉鎖には、術中と術後の対策がある。術中対策としては、末梢気管支あるいは胸膜欠損部を直接縫い合わせる縫合閉鎖、自己組織（心膜脂肪織、肋間筋、壁側胸膜）や人工材料（ポリグリコール酸シート、再生酸化セルロースシート）を肺気漏部に補填し縫合閉鎖、フィブリン糊などの組織修復接着剤を噴霧、貼付する方法がある[3, 4]。術後対策は、ベッドサイドで、薬剤（OK-432、テトラサイクリン系抗生物質、タルク）や自己血を胸腔ドレーンから逆行性に胸腔内に注入し、壁側胸膜と臓側胸膜とを接着させる胸膜癒着療法、気管支鏡下に肺気漏の責任気管支を同定し、シリコン製の塞栓物やフィブリン糊を用い、責任気管支の中枢側を詰める気管支充填術がある[5, 6]。また、肺気漏の遷延のために、気漏閉鎖のための手術をせざるを得ない症例、全身状態が悪化することもある。肺気漏の対策の中でも、術中対策の一つであるフィブリン糊は頻用されている。しかしながら、液状であるために、肺気漏部に塗布しても反応し凝固する前に流れ落ち、接着力が弱いことが問題で、ポリグリコール酸シートと組み合わせ使用する。また、液状フィブリン糊の欠点を補った、ウマコラーゲンを支持体としたシート状のフィブリン糊もある。シート状フィブリン糊は表面の圧迫が可能で、脱落は少なくなったが、伸縮性が少なく、肺の呼吸に伴う伸縮に対応できない。さらに、フィブリン糊は血漿分画製剤であり、アレルギー反応、既知、未知のウイルスの感染症伝播などが危惧される[7]。

呼吸器外科手術に用いる理想的な組織修復接着剤は、有伸縮性、強接着力、再接着可能、有柔軟性、機密性に加え、肺と胸壁との癒着を防ぎ、炎症を惹起せず生体親和性が高いことも要求される[8, 9]。

肺切除に伴い、肺-胸膜欠損部、縫合部からの気漏閉鎖に難渋する症例に対し、気漏を完全に封鎖する有用性の高い組織工学に基づいた人工胸膜の開発を目指している[10]。温度応答性培養皿から回収された細胞シートは、多数の細胞が細胞－細胞間接着で

結合を有し、柔軟性を有し、培養の過程で蓄積した細胞外マトリックス成分、コラーゲン、フィブロネクチン等が細胞下面に存在して接着剤の役目をし、高い接着能をもつなどの特長を有している[11]。これらの特性に着目し、細胞シートを代用・人工胸膜として、新たな肺気漏閉鎖をおこなってきた。細胞ソースとして皮膚由来線維芽細胞を選定した理由は、1. 組織（細胞）採取が容易である、2. 移植細胞としての安全性が高い、3. 安定した培養（増殖）が可能である、4. 細胞シートの作製が可能である、5. 細胞外マトリックス産生能が高く、患部への高い生着性と耐久性がある、6. 柔軟性のある特性により肺の伸縮に追従できる、以上の点からである。動物実験では、移植した細胞シートは直ちに接着し、移植直後から人工呼吸器に同期して伸縮し、気漏を閉鎖した。ラットによる気漏閉鎖では、移植4週間後の再開胸時、胸腔鏡内に癒着はなく、組織学的には、シート表面には周囲の中皮細胞の進展を認めた。シート移植部周辺では炎症細胞の浸潤もなく、細胞シートの高い生体親和性が示された。また、作為的に人工呼吸器の換気量を増していくと、細胞シートはバルーン様に拡張し、さらに、人工呼吸器の換気量を増加したところ、細胞シートは破綻し、肺気漏が再発した。しかし、追加の処置など行わず、単に人工呼吸器の一回換気量を減らし呼吸を継続したところ、破綻したシートの破綻部が重なり接着し、肺気漏を閉鎖した。この再接着能は、従来の組織修復材とは異なっていた。また、細胞シート移植4週間後の再開胸時、胸腔鏡内の癒着は認めなかった。細胞シートは、シート自身が産生する細胞外マトリックスにより肥厚し、胸膜面を補強していた[10]。ミニ豚による実験では、ヒト臨床と同じ気管内挿管、分離肺換気で行い、自己皮膚線維芽細胞シートを用いた。肺気漏はシート貼付直後から消失した。気道内圧を－30cm水柱まで上げるとシートが破綻し、肺気漏が再度出現したが、気道内圧の上限を－25cm水柱として呼吸を継続しても、肺気漏は認めなかった[12]。そして、動物実験の結果を経て、大学にてヒ

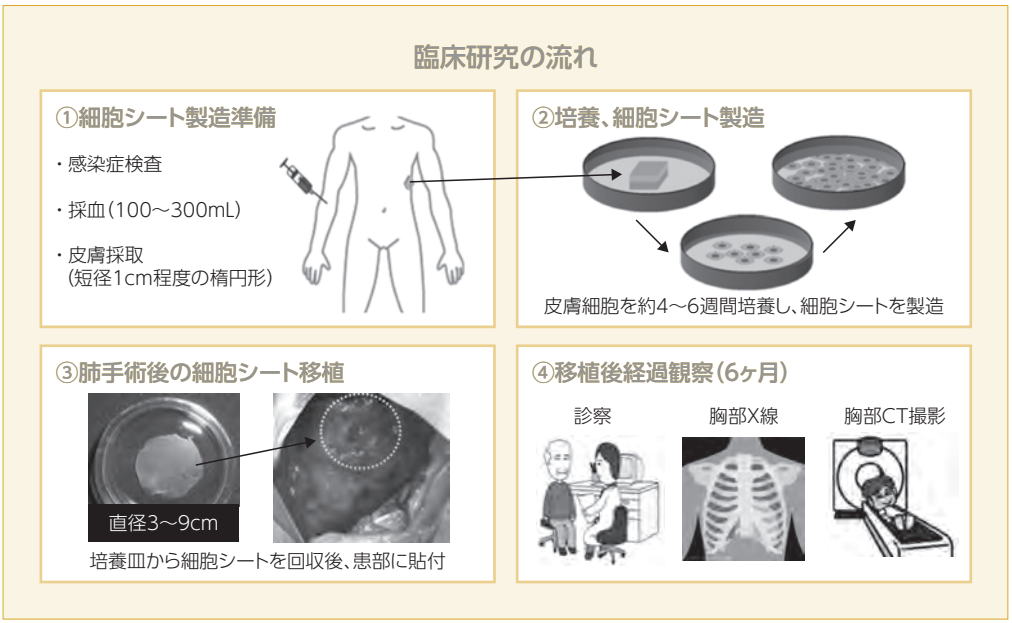

図1

ト臨床研究（承認番号2275，研究課題名：気漏閉鎖のための細胞シート培養法の確立.）をおこなった．口頭書面にて同意を得られたボランティアより正常皮膚をリーフ状（短径約5mm、長径約10－20mm）に採取し，初代培養をおこなった。ヒト皮膚線維芽細胞による細胞シートの作製では、移植片培養法により安定し、シートの回収が可能で、フローサイトメトリーによるシートの細胞純度試験では、線維芽細胞の純度は高純度（90%超）であった。機能評価としてのラットによる移植実験では，胸膜欠損部に接着し気漏を閉鎖し，呼吸による肺の伸縮にも追従した．また，移植2週後の組織像では，移植した細胞シートは肥厚し，ヒト線維芽細胞はシート内部にとどまり、シート表面はホストの細胞により被覆されていた．現在、自己皮膚から作製した線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖の臨床研究の最中である（図1）。

呼吸器外科が周術期に難渋していた肺気漏に対し、組織工学により、確実な気漏閉鎖が可能になると思われる。

略　　歴

1993年3月	東海大学 医学部 卒業
1993年4月	東京女子医科大学 外科学（第一）医療練士入局
1999年4月	同 助手
1999年8月	東京都立府中病院 外科医員
2001年9月	東京女子医科大学 外科学（第一）助手
2005年1月	東京都立府中病院 外科医員
2006年8月	同 外科医長
2008年8月	東京女子医科大学 外科学（第一）助教
2008年11月	同 講師
2014年4月	同 臨床准教授
2015年8月	同 准教授
2017年1月	同　教授

■参考文献

1）Toloza EM, Harpole DH Jr. Intraoperative techniques to prevent air leaks. Chest Surg Clin N Am. 12: 489-505, 2002
2）Attaar A, Winger DG, Luketich JD, Schuchert MJ, Sarkaria IS, Christie NA, Nason KS. A clinical prediction model for prolonged air leak after pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Oct 14. pii: S0022-5223（16）31278-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.003.
3）McCarthy PM, Trastek VF, Bell DG, et al. The effectivevness of fibrin glue sealant for reducing experimental pulmonary air leak. Ann Thorac Surg 45: 203-5 1988
4）Macchiarini P, Wain J, Almy S, et al. Experimental and clinical evaluation of a new synthetic, absorbable sealant to reduce air leaks in the thoracic operations. J Thorac Cardiovasc Surg. 117: 751-8, 1999
5）川村雅文，小林紘一：自然気胸術後再発に対する考察－再発率と胸膜癒着術との狭間での新しいアプローチの基礎研究－．日胸　63: 1134-1141, 2004
6）渡辺洋一、古元玲子、玉置明彦、松尾圭祐、平木俊吉．Endobronchial/Endothoracic Treatment: Up-to-Date 気管支充填術、気管支学．25: 704-8, 2003
7）川村雅文、木村吉成、小山孝彦、山本学、神山育男、後藤太一郎、井上芳正、大塚崇、フィブリン糊によるパルボウイルスと肝炎ウイルスの可能性について．日呼外会誌．16: 528-32, 2002
8）神崎正人、大貫恭正、大和雅之、岡野光夫．培養線維芽細胞シート移植による新規気漏閉鎖術．東京女子医大学会誌 76: 184-9. 2006
9）神崎正人、大貫恭正．肺手術時の気漏閉鎖および胸膜を肥厚・補強する細胞シート治療．医のあゆみ　220: 566-1. 2007
10）Kanzaki M, Yamato M, Yang J, Sekine H, Kohno C, Takagi R, Hattakeyama H, Isaka T, Okano T, Onuki T. Dynamic sealing of lung air leaks by the transplantation of tissue engineered cell sheets. Biomaterials 28: 4294-302. 2007
11）Yamato M, Okano T. Cell sheet engineering. Mater today. May: 42-47, 2004
12）Kanzaki M, Yamato M, Yang J, Sekine H, Takagi R, Isaka T, Okano T, Onuki T. Functional of visceral pleural defects by autologous tissue engineered cell sheets. Eur J Cardiothorac Surg 34: 864-869, 2008
13）神崎正人、大和雅之、松本卓子、高木亮、井坂珠子、大脇敏之、吉川拓磨、長井慈、岡野光夫、大貫恭正．自然気胸術後再発予防を目的とした細胞シート治療．日気嚢疾会誌　13: 175-9, 2014
14）神崎正人．難治性気胸の新しい治療法（カバーリング法、細胞シート）．Respiratory Medical Research．3: 203-5, 2015