

論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 1168 号	氏名	高津 州雄
学位論文題目	Effects of neutrophil elastase inhibitor on flap survival after venous ischemia		
<p>【背景】 遊離皮弁移植術の成功率は約 90%とされているが、皮弁の生着が困難な症例もあり、皮弁が壊死に陥ることもある。動脈の虚血と、静脈の虚血いわゆる鬱血の後に起こる障害では、鬱血の後に起こる静脈虚血再灌流障害のほうが、組織障害が強いとされている。また、好中球エラスターゼは好中球が産生する蛋白分解酵素の一つであり、その阻害剤は動物実験でいくつかの臓器で虚血再灌流障害を抑制する効果が報告されているが、皮弁での報告はない。この研究では、好中球エラスターゼ阻害剤が皮弁の生着を改善させる効果について、静脈虚血再灌流障害皮弁モデルと皮膚微血管障害モデルを用いた2つの実験で検討を行った。</p> <p>【方法】 実験1では、総計20匹の日本白色兔を使用した。ペントバルビタールで麻酔を行い、右腹部に下腹壁動静脈を茎とした15×7cmの島状皮弁を挙上し、静脈のみを6時間クランプした後開放し、静脈虚血再灌流障害モデルとした。下床との再血行を防ぐため、皮弁の下にシリコンガーゼを敷いた。治療群では好中球エラスターゼ阻害剤を、皮弁挙上時、クランプ開放時、12時間後に、計50mg/kg 経静脈投与した。対照群では生理食塩水を同様の方法で投与した。7日後の皮弁の壊死した範囲と生着した範囲を測定し、治療群と対照群の皮弁の生存率を比較した。また、クランプ解除後12時間と48時間に組織学的検討を行った。</p> <p>実験2では、総計20匹の日本白色兔を使用した。耳介に全層に及ぶ欠損創を作製し、アクリル性のテーブルと雲母板からなるチャンバーを装着した。チャンバー内に微血管網が完成するまで、3、4週間待ち、微血管網が完成した後に実験をした。対側の耳介静脈より fluorescein を注射し、励起光を照射することにより活性酸素を産生させ、微血管内に血栓を作製した。治療群では好中球エラスターゼ阻害剤を10mg/kg 静脈注射した後に10mg/kg/h で持続投与を行った。対照群では生理食塩水を同様の方法で投与した。励起光照射開始から血栓により血流が停止するまでの時間を測定した。</p> <p>実験1、2とも、統計処理はMann-Whitney U検定を使用した。</p> <p>【結果】 実験1では、7日後の皮弁の生着率は治療群で中央値91% (46-100)、対照群で中央値0% (0-98) (P<0.002) であり、治療群で生存率が有意に上昇した。組織学的には、クランプ解除後12時間では、治療群で真皮内の好中球浸潤が減少し、48時間後では、対照群では血栓や膠原線維の変性を認めたが、治療群ではほとんど認めなかった。</p> <p>実験2では、細動脈の血流停止時間は、治療群で中央値113.5秒 (63-236)、対照群で平均96.5秒 (45-151) (P>0.05)、細静脈の血流停止時間は、治療群で中央値130.5秒 (96-197)、対照群で93秒 (62-133) (P<0.01) であった。細静脈で治療群の血流停止時間が有意に延長した。また、細静脈の血栓には白血球が含まれていたが、細動脈の血栓には白血球は含まれていなかった。</p> <p>【考察・まとめ】 実験1では、好中球エラスターゼ阻害剤の投与により皮弁の生着率が大きく改善され、組織所見でも血栓形成が抑制された。実験2では、血栓成分に白血球が含まれる細静脈で血栓形成が抑制され、エラスターゼを産生する好中球が存在する細静脈で好中球エラスターゼ阻害剤の効果が現れたと考えられた。今回の研究で、好中球エラスターゼ阻害剤は、静脈虚血再灌流障害に対して細静脈の血栓形成を抑制し、皮弁の生着率を改善する効果が示唆された。</p>			