

論 文 内 容 要 旨

題目 Effects of neutrophil elastase inhibitor on flap survival after venous ischemia  
(静脈虚血後の皮弁生存における好中球エラスターゼ阻害剤の効果)

著者 Kunio Kotsu・Ichiro Hashimoto・Masahiro Yamano・  
Keisuke Kashiwagi・Yoshiro Abe・Hideki Nakanishi

平成 25 年 3 月 European Journal of Plastic Surgery  
第 36 卷 3 号 149 ページから 154 ページに発表済

内容要旨

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小血管障害モデルを用いた2つの実験で検討を行った。

実験1では、総計20匹の日本白色兎を使用した。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。

実験2では、総計20匹の日本白色兎を使用した。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。チャンバー内に微小血管網が完成するまで、3、4週間待ち、微小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、微小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。

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。

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。

実験 1、2 とも、統計処理は Mann-Whitney U 検定を使用した。

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。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1168</b> 号	氏名	高津 州雄
審査委員	主査 玉置 俊晃 副査 武田 憲昭 副査 久保 宜明		

題目 Effects of neutrophil elastase inhibitor on flap survival after venous ischemia

(静脈虚血後の皮弁生存における好中球エラスターゼ阻害剤の効果)

著者 Kunio Kotsu, Ichiro Hashimoto, Masahiro Yamano, Keisuke Kashiwagi, Yoshiro Abe, Hideki Nakanishi  
平成 25 年 3 月 European Journal of Plastic Surgery  
第 36 卷 3 号 149 ページから 154 ページに発表済  
(主任教授 中西秀樹)

要旨 顕微鏡下に血管を吻合する遊離皮弁移植術の成功率は 95%前後とされているが、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。壊死となる原因は種々あるが、主には、血栓形成による吻合血管の閉塞である。血栓形成が疑われると、再吻合術を行うが、血流が再開しても、虚血再灌流障害により組織障害が進行し、皮弁が壊死に陥ることがある。したがって、血栓の早期発見と薬剤による再灌流障害の改善が重要になる。また、動脈の閉塞と静脈の閉塞の後に起こる障害では、静脈の閉塞の後に起こる静脈虚血再灌流障害の方が、組織障害が強いとされている。

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。しかし、皮弁の生着改善など

の報告はない。

そこで申請者らは、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、日本白色家兎の腹部皮弁の栄養血管の静脈を6時間クランプして皮弁の生着率を測定する静脈虚血再灌流障害皮弁モデルと日本白色家兎の耳介にチャンバーを装着し励起光を照射して人工的に微小血管に血栓を発生させる皮膚微小血管障害モデルを用いた2つの実験で検討した。得られた結果は以下のとおりである。

- 1) 静脈を6時間クランプして7日後の皮弁の生着率は好中球エラスターゼ阻害剤投与群で中央値 91% (46-100)、対照群で中央値 0% (0-98) ( $P < 0.002$ ) であり、投与群で生着率が有意に上昇した。
- 2) 組織学的には、静脈クランプ解除後12時間では、対照群で認めた真皮内の好中球浸潤が治療群では減少し、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、投与群ではほとんど認めなかった。
- 3) 細動脈の血栓形成による血流停止時間は、投与群は中央値 113.5 秒 (63-236) で、対照群は 96.5 秒 (45-151) ( $P > 0.05$ )、また、細静脈の血栓形成による血流停止時間は、投与群は中央値 130.5 秒 (96-197) で、対照群は 93 秒 (62-133) ( $P < 0.01$ ) であった。細静脈で投与群の血流停止時間が有意に延長し、好中球エラスターゼ阻害剤投与により血栓形成が抑制された。

以上の結果は、好中球エラスターゼ阻害剤が静脈虚血再灌流障害時に生じる細静脈の血栓形成を抑制し、皮弁の生着率の改善効果を示唆している。

本研究は、今後の遊離皮弁移植手術の静脈閉塞による皮弁壊死を減少させ、移植した皮弁の生着を改善させる重要な研究であり、学位授与に値すると判定した。