

氏名	直井 大志
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 847号
学位授与年月日	令和 5年 6月 29日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	自動縫合器のステイプル高と腸管壁厚が低位前方切除後の縫合不全発生に及ぼす影響
論文審査委員	(委員長) 教授 力山 敏樹 (委員) 教授 野田 弘志 准教授 宮倉 安幸

論文内容の要旨

1 研究目的

消化管の切除吻合手術において、縫合不全は、術後死亡率、局所再発、術後直腸肛門機能へ影響するとされる重大な術後合併症の一つである。縫合不全の発生を予防するためさまざまな対策が行われているが、それでもなお一定の確率で縫合不全は発生している。とくに腹膜翻転部より肛門側で直腸切離・吻合を行う低位前方切除術においては、国内において10.2%といまだに高い縫合不全発生率が報告されている。今後さらに縫合不全率の低下を目指すために、新たなリスク因子の解析、リスク因子に応じた新たな手術手技や縫合・吻合機器の改良・開発などが必要である。低位前方切除術においては、自動縫合器と自動吻合器を用いたダブルステイプリング法による直腸結腸吻合が一般的に行われる。これまで、直腸切離時の自動縫合器の使用回数や、自動吻合器のサイズが縫合不全のリスク因子として報告されているが、自動縫合器のステイプル高と腸管壁厚が低位前方切除後の縫合不全発生に及ぼす影響について検討された報告はない。

そこで本研究では、「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することは、粘膜縫合が不完全となり、縫合部の耐圧力低下を招くことにより、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子となる」という仮説を立て、検証することを目的とした。

2 研究方法

動物実験と臨床研究を行い、自動縫合器のステイプル高の選択と腸管壁厚が縫合不全発生に与える影響を解析した。

動物実験では、自動縫合器を用い、粘膜縫合を含めた完全な全層縫合がなされた粘膜完全縫合モデルと粘膜不完全縫合モデルを作成し、縫合ラインの耐圧力(day0実験)を比較した。また生存実験にて術後2日経過後(day2実験)、術後7日経過後(day7実験)の縫合ラインの耐圧力の比較と、創傷治癒過程における縫合ラインの組織学的変化について観察した。

臨床研究では、当科における腹腔鏡下低位前方切除術症例について、縫合不全発生と、直腸切離に使用した自動縫合器のステイプル高の種類を含めた臨床病理学的事項について後方視的に調査し、解析を行った。

3 研究成果

動物実験では、1.1 mmのブタ回腸の壁厚に対し、0.75mm と低いステイプル高の自動縫合器で縫合すると粘膜は押し切れ全層縫合とならず、1.5 mmのステイプル高の自動縫合器では粘膜を含めた完全な全層縫合が完成され、粘膜不完全縫合モデルと粘膜完全縫合モデルを作成することができた。縫合部の耐圧力は、Day0 実験では粘膜不完全縫合モデルで有意に耐圧力低下が認められたが、Day2、Day7 実験では耐圧力に差を認めず、組織学的検索では漿膜面において両モデルにおいて同様の組織治癒過程が観察された。

臨床研究では、当科における腹腔鏡下低位前方切除術症例の縫合不全発生率は4%であった。縫合不全が発生した群では、縫合不全が発生しなかった群と比較し、直腸切離時の自動縫合器で1.5 mmと1.8 mmのステイプル高のカートリッジを使用している率が有意に高く、2.0 mmのステイプル高を使用している症例はなかった。また、直腸壁厚が有意に厚く、直腸壁厚/ステイプル高の比が有意に高かった。また、直腸壁厚は、術前治療（放射線化学療法、化学療法）を受けた症例、深達度 T3 以上の症例で有意に高かった。

4 研究考察

動物実験において、腸管壁厚に対し低いステイプル高の自動縫合器を使用すると粘膜を含めた全層縫合の完成度が損なわれ、縫合直後の縫合ラインの耐圧力が低下すること、治癒過程を経ると粘膜縫合完成度に関わらず縫合ラインの耐圧力が同程度になることが示された。これより粘膜縫合の完成度は、縫合直後から縫合ラインが組織治癒を得るまでの耐圧力に影響していると考えられた。よって、完全な粘膜縫合を伴う縫合ラインの完全性を最大限にすることは、縫合ラインが治癒過程を経てより高い耐圧力を獲得できるまでの、術後早期の縫合不全の発生を予防するために非常に重要であることが示唆された。

臨床研究において、当科における腹腔鏡下低位前方切除術の縫合不全発生率は4%であり、手術における技術的な問題はなかったと考えられる。その中で、縫合不全発症群では直腸壁厚に対する自動縫合器のステイプル高の比が縫合不全非発症群よりも統計学的有意に高かった。これより直腸壁厚に対して低いステイプル高の選択は、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生に関連していることが示唆される。また、術前治療（放射線化学療法や化学療法）や深達度 T3、T4 の進行癌症例で直腸壁厚が有意に厚いという結果が見られたことから、縫合ラインの完全性を最大限とするために、術前治療や進行癌による影響で腸管壁厚が増していることが予想される際はより高いステイプル高を選択する必要があると考えられる。

本研究により腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することが直腸癌術後の縫合不全発症の新たなリスク因子として抽出された。手術中に直腸壁厚を計測し、計測値に応じた適切なステイプル高のカートリッジを選択し直腸を切離することができれば、さらなる縫合不全率の低下が認められると考えられ、今後そのような機器の開発が望まれる。

5 結論

「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することは、粘膜縫合が不完全となり、縫合部の耐圧力低下を招くことにより、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子となる」という仮説が動物実験と臨床研究の結果より検証された。完全な粘膜縫合を伴う縫合ライ

ンの完成度は、縫合後早期の縫合ラインの耐圧力に関連していると考えられる。腸管壁厚に対して適切なステイプル高を選択することが、完全な粘膜縫合を伴う縫合ラインの完全性をより確かなものとし、術後早期の縫合不全を予防するために非常に重要である。

論文審査の結果の要旨

腹腔鏡手術が普及してきている現在、自動縫合器や自動吻合器による体腔内での腸管縫合、吻合の必要性、重要性はより高まってきているが、腹膜翻転部より肛門側で直腸切離・吻合を行う低位前方切除術においては、日本の National Clinical Database を用いた研究で、10.2%といまだに非常に高い縫合不全の発生率が報告されている。

低位前方切除後の縫合不全発生リスク因子としてこれまで、多くの因子が報告されてきたが、自動縫合器のステイプル高と腸管壁厚が低位前方切除後の縫合不全発生に及ぼす影響について検討された報告はない。本研究では、「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することは、粘膜縫合が不完全となり、縫合部の耐圧力低下を招くことにより、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子となる」と仮説をたて、動物実験（生存実験）と臨床研究を行い、自動縫合器のステイプル高の選択と腸管壁厚が縫合不全発生に与える影響を解析するという新規性、独創性に富んだ研究内容である。

まず、ブタ回腸の腸管壁厚よりもステイプル高が低い0.75 mmカートリッジ（粘膜不完全縫合モデル）と、腸管壁厚と同程度の高さの1.5 mmカートリッジ（粘膜完全縫合モデル）を使用し腸管縫合モデルを作成し、不完全縫合モデルでは粘膜縫合の一部が離開していることを確認した。さらに耐圧実験を行い、術後0日の不完全縫合モデルで有意に耐圧能が低下していることを示した。また、これら縫合ラインの病理学的検討も行っている。

次いで、腹腔鏡下ないしロボット支援下低位前方切除術199例を後方視的に検討し、縫合不全は8例（4%）に認められ、これら全例で低いステイプル高（1.5mmないし1.8mm）のカートリッジを用いており、2mmのステイプル高では縫合不全発生が0であり、直腸壁厚に対して低いステイプル高の選択は、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生に関連していることが示唆され、「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することは、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子となる」という仮説が検証された。

着眼点は新規性・独創性に富み、動物実験、臨床研究を用いた仮説の検証など、素晴らしい研究内容であり、十分学位に値する。

試問の結果の要旨

学位論文の内容を、非常に分かりやすく発表した。審査員の質疑にも的確に返答し、この研究に対する申請者の深い理解や知識が感じられる試問内容であった。

論文内容は既に十分学位に値するものであり、上記試問内容から、合格と判定した。