

氏名	みずもり やすゆき 水守 康之
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 727号
学位授与年月日	平成 29年 2月 13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	シリコン塞栓子を用いた気管支充填術で改善が得られない難治性気胸に対する経気管支的自己血・トロンビン注入の有効性に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 荻尾七臣 (委員) 教授 西村 智 准教授 山本 真一 (委員) 教授 石井 芳樹

論文内容の要旨

1 研究目的

外科的手術が困難な難治性気漏に対して、シリコン塞栓子 (Endobronchial Watanabe Spigot: EWS, Novatech, France) を用いた気管支充填術の有用性が報告されている。しかし、重症肺気腫に気胸を合併した症例では、高度の側副換気が存在するため、充填術を行っても気胸は改善しにくいことが多い。我々は、気管支充填術でも改善を認めない難治性気胸症例に対して、側副換気を抑え気漏を停止させることを目的に、経気管支自己血・トロンビン注入を追加する方法を考案した。本治療の成績を報告し、有効性と問題点について検討した。

2 研究方法

対象は、2014年8月から2016年3月までの期間に、肺気腫に伴う続発性気胸を発症して胸腔ドレナージを施行した95例のうち、EWSを用いた気管支充填術を追加しても気胸の改善を認めず、全身状態不良のため手術が施行できなかった15例である。

経気管支的自己血およびトロンビン注入を、局所麻酔下に以下の手順で行った。まず気管支鏡の鉗子口から挿入したカテーテルを、気管支壁とEWSの間隙を通してX線透視ガイド下に胸膜直下まで誘導した。その後、散布用カテーテルを通して自己血、続いてトロンビンを注入した。気漏の停止が得られるまで、同手技を3~10日間隔で繰り返した。EWSを複数の気管支に充填した場合は、それぞれの充填部位で同様の手技を施行した。これらの手技でも気漏が完全に停止しない場合はEWS充填を適宜追加し、さらに胸膜癒着術を施行した。

3 研究成果

対象15例の年齢は61歳から88歳。全例男性であった。全例に喫煙歴があり、6例に間質性肺炎の合併を認めた。8例は気管支充填術前に胸膜癒着を受けていたが無効であった。15例に上記治療を行った結果、12例は気漏が完全に停止した。うち6例は胸膜癒着の併用を必要とした。気漏が完全には消失しなかった3例は、本人と家族の意向により緩和治療に移行し、その後、肺気腫または間質性肺炎の増悪により死亡した。合併症として、全例に経気管支的注入の翌日に注入側肺野の一過性肺炎を認めた。さらに10例に軽度の発熱、6例に治療数日後に一過性の呼吸不全悪

化(酸素投与下で SpO₂ 85-93 %)を認めた。

4 考察

難治性気胸に対する EWS を用いた気管支充填術は、本邦で Watanabe らにより開発された手法である。近年、気管支充填術と胸膜癒着の併用も報告されているが、肺気腫では葉間を超えて側副換気が発達しているため、重度の肺気腫に伴う難治性気胸においては、両者を併用してもしばしば効果は不十分である。

Ingenito らは、ヒツジ肺気腫モデルでフィブリンハイドロゲルとトロンビンを気腫領域に注入すると、注入域で繊維芽細胞接着とコラーゲン合成が促進され、瘢痕組織にリモデリングされることを報告した。Kanoh らは、肺気腫患者の気腫領域を瘢痕化して肺容量を減少させる目的で、経気管支的に自己血とトロンビンを注入する手技を報告した。

我々は、肺気腫に合併した気胸患者の肺内に自己血およびトロンビンを注入することで、短期的には血液凝固により、長期的にはリモデリングにより側副路を閉塞させうると考え、EWS による気管支充填術の効果増強を期待して、本法を考案した。

外科的手術困難かつ胸膜癒着無効、さらに気管支充填術でも改善が得られない難治性気胸例では、有効な追加治療法は確立されておらず、多くの症例では胸腔ドレナージを留置したまま経過観察せざるをえない。本法はそのような難治例の 80%で気漏の停止が得られたことから、難治性気胸における有用な治療法の一つになりうると考えられた。

今回、治療後に死亡した 3 例の死因は、2 例が肺気腫の悪化に伴う II 型呼吸不全、1 例は間質性肺炎の急性増悪であり、いずれも既存肺疾患の悪化であった。3 例とも治療前の全身状態は不良であり、高炭酸ガス血症も認めていた。3 例とも呼吸状態の悪化は、経気管支的注入後に生じた肺浸潤影改善後に出現しており、本治療と死亡との直接関連は少ないと考えられる。

5 結論

自己血およびトロンビンの経気管支的注入療法は、EWS による気管支充填術で気漏の停止が得られず、さらに全身状態不良で外科手術適応がない肺気腫合併難治性気胸患者において、有望な治療選択肢になると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、有効な治療法が確立されていない難治性気胸患者を対象に、申請者が独自に考案したシリコン塞栓子を用いた気管支充填術と経気管支的自己血・トロンビン注入を組み合わせる新規治療法の有効性と安全性を証明した研究である。

これまで、難治性気胸に対する気管支塞栓術として、シリコン塞栓子による気管支充填術と自己血・トロンビン注入療法は、どちらも試みられている方法であるが、いずれも十分な治療効果は上げていなかった。今回、両者を組み合わせて使用したところに新規性がある。十分な効果も確認できており、安全性も現状では問題ないと考えられる。今後広めていくべき治療法のひとつであると確信できる。

現在、手術不能な難治性気胸に対する治療方法は限られており、本研究には明確な、患者ニー

ズ・社会ニーズがあり、困窮している患者集団へ手をさしのべており、臨床手技・技術面から考えても、独創性と臨床的価値が高い研究である。

本研究の症例数は必ずしも多くはない。しかし、研究対象の疾患は、有効な治療法が確立されておらず、治療に難渋することの多い難治性疾患であり、このような疾患群における治療法確立のための臨床研究は、比較的少数例であっても極めて意義が大きい。つまり、治療を行わないと致死にいたる重症疾患であり、無作為比較試験を行うことは倫理上、難しい。

以上より、審査員全員が本論文を優れた学術臨床論文と評価した。

試問の結果の要旨

審査会では、

- 1) 研究背景となる従来難治性気胸患者の治療方法と未解決問題点
- 2) シリコン塞栓子を用いた気管支充填術と経気管支的自己血・トロンビン注入を組み合わせる新規治療法の発想背景
- 3) 本治療法の有効性・安全性と、実際の臨床手技・技術面での工夫点が発表された。

質疑では、上記内容を十分に評価する一方、本治療法がより広く普及し、診療ガイドラインへ記載されるために、下記の発展的問題点が指摘された。

- 1) 病理標本と動物実験の必要性
動物肺や摘出肺などを用いた塞栓メカニズムや病理形態に関して、本治療法の妥当性や有効性を裏付けるデータがほしい。また、薬剤用量が最適化などの検討は今後の課題である。
- 2) コントロールの必要性
今回の治療を行っていない例、つまり未治療の自然経過をとった例と比較することにより、本治療の有効性をより明確にできる。過去の同一施設でのヒストリカルコントロール症例や、過去の文献に発表された症例との比較を行うと、さらに優れた研究となる。

質疑に対する申請者の受け答えは申し分なく、上記の問題点を十分認識しており、今後の発展につなげたいとの回答を得た。

本研究は、自治医大の卒業生が勤務する第一線の臨床病院における研究であり、多くの制約の中、患者への同意説明、手技、術後経過など、全ての診療と研究課程に責任を持ち、自ら考えた独創性のある治療法を基盤にした研究を遂行した努力は学位授与に十分値するもののと考えられる。審査員、全員一致で合格とした。