

氏 名	薄 井 佳 子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 535 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 21 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	食道閉鎖症手術における A 型ボツリヌス毒素局注の効果に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 山 本 博 徳 (委 員) 教 授 國 田 智 教 授 細 谷 好 則

論文内容の要旨

1 研究目的

先天性食道閉鎖症の治療は、生後まもなく行われる気管食道瘻切離と食道食道吻合が基本となる。手術方法は既に確立されているが、吻合部狭窄、縫合不全、胃食道逆流症などの合併症の率は依然として高く、上下食道盲端の距離が長い long gap 症例の治療は現在でも難渋する。

近年報告された A 型ボツリヌス毒素 (BTX-A) を用いた食道延長術に着目し、吻合部付近の食道壁への BTX-A 局注の効果を検証した。

2 研究方法

8~10 週齢、体重 1.27~1.72 kg の NZW ウサギ、計 20 匹を用いた。前頸部アプローチにて頸部食道を 1.5 cm 部分切除し、BTX-A 群 10 匹は吻合部付近の食道壁に BTX-A 計 3 U/0.12 ml、対照群 10 匹は生理食塩水を計 0.12 ml 局注してから食道食道吻合を行った。2 週間後に犠牲死させて吻合部の食道を採取し、形態学的、組織学的に両群を比較検討した。

3 研究成果

両群とも生存した 6 匹ずつを比較した。経時的な体重変化率に差を認めなかった。形態学的検討では、展開した食道の吻合部と口側の周径比を比較したところ、対照群の方が有意に高度の狭窄をきたしていた。組織学的検討では、口側と肛門側における食道筋層の変化は同等であったが、吻合部において BTX-A 群の方が線維化による肥厚が抑制されていた。両群 4 匹ずつ認められた計画前死亡の原因は、コントロール群が縫合不全、誤嚥性肺炎、BTX-A 群が縫合不全、誤嚥性肺炎、胃破裂であった。全例比較において縫合不全の発生率に有意差を認めなかった。

4 考察

BTX-A 局注を用いた食道食道吻合術は、術後吻合部狭窄が軽減されることが明らかとなった。これまでの BTX-A の臨床適応は、筋弛緩作用を期待したものが多いが、皮弁生着に関する研究では炎症反応や線維化の抑制、局所微小血流増加などが報告されている。今回の実験結果と既存報告の BTX-A による食道筋層の延長効果を併せて考察すると、BTX-A 局注により吻合部にかかる緊張が軽減されたことにより、吻合部での線維化が抑制され術後の吻合部狭窄が軽減されたと

推測された。臨床応用のためには、BTX-A 局注の食道吻合への有用性に関する作用機序の解明と副作用を最小限に抑える至適な BTX-A 投与量の設定が必要と考えられた。

5 結論

ウサギの食道食道吻合において、BTX-A 局注は吻合部での線維化を抑制し、術後の吻合部狭窄を軽減させる。BTX-A による吻合部の緊張軽減が吻合部の創傷治癒を改善させたと推測された。

論文審査の結果の要旨

研究テーマを最終的に「食道閉鎖症手術における A 型ボツリヌス毒素局注の効果に関する研究」とし、第一次、第二次審査会で指摘された問題点、アドバイスを反映させた内容でまとめられている。

食道吻合部に対する A 型ボツリヌス毒素局注の効果を対照群と比較して評価しており、形態学的評価に加え、組織学的にも評価がされている。いずれの評価も客観性を持たせるように定量化して評価がなされ、A 型ボツリヌス毒素局注による線維化の抑制および吻合部の狭窄の軽減効果が示された。

最終論文では、審査会で検討された項目に関して可能な限り答えるように改善されており、研究内容はすでに英文誌に出版されている状況である。新規性のある研究結果が得られており、十分学位論文に値するものとする。

最終試験の結果の要旨

研究結果の報告において適切なまとめが出来ており、説明も明確になされていた。審査委員の質問に対しても適切に答えられ、十分な知識と考察力を有していると判断された。

審査委員会における審議において指摘されたコメントに対しても十分な理解の元、適切な修正を加えることが出来ていた。また、研究内容はすでに英文誌に出版されている状況である。新規性のある研究結果が得られており、十分学位論文に値するものとする。

以上のことを踏まえ、薄井佳子氏の最終試験の結果を合格と判定する。