

【2】

氏 名	福 田 憲 翁
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第701号
学位授与の日付	平成29年10月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (形成再建外科学)
学位論文題目	Costal cartilage graft with perichondrium, a possible anti-adhesive material (癒着防止材としての肋軟骨移植の可能性)
論文審査委員	(主査) 教授 種 市 洋 (副査) 教授 倉 沢 和 宏 教授 今 井 康 雄

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

小耳症の手術では、初回の肋軟骨による耳介形成手術の際に、一部の肋軟骨を皮下に埋入し、後日行う耳介挙上術の際に取り出して耳介の支柱として利用している。

この保存した肋軟骨を取り出す際、肋軟骨実質面は周囲の組織と殆ど癒着がなされていない。一方、軟骨面が露出せず、軟骨膜が付着したままであった箇所は、周囲の組織と強く癒着しているということが経験される。

【目 的】

肋軟骨実質には組織との癒着がおきにくい性質があるのではないかと考え、その組織の状態を観察し検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院の倫理審査委員会の承認を受け施行した。2008年4月から2015年3月までの間で、事前に同意の得られた小耳症患者35名（男性20名、女性15名）を対象とした。年齢は9から27歳であり平均11.9歳であった。

第1回目の手術の際に採取する第6, 7, 8肋軟骨（左右どちらか）のうちで、耳介作成に使用しなかった余剰な軟骨のうち2回目の手術で用いる予定の支柱用軟骨を除いた余剰分から症例ごとに以下の3種類の検体をそれぞれ作成した。検体A：片面に軟骨膜が付着した状態の5×8mm、厚さ2mmの軟骨小片、検体B：肋軟骨の長軸に平行な面でスライスした軟骨実質部のみの5×8mm、厚さ2mmの

軟骨小片、検体C：膜を除去した肋軟骨を長軸に垂直な面でスライスした厚さ2mmの軟骨小片。これら3つの小片は、第2回目の耳介挙上手術に用いる支柱軟骨の保存とは別に、胸部の皮下脂肪中に温存した。この際、第2回目の耳介挙上手術で取り出す時に、見失うことがない様細い黒色のナイロン糸を10mm結び付けておき、マーキングとした。

6ヵ月以降に、第2回目の手術で支柱軟骨を取り出す際、同時にA～Cの検体を周囲の脂肪組織をつけたままで取り出した。検体は10%のホルマリンで固定した後、厚さ3 μ mの切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、およびマッソン・トリクローム染色を行った。光学顕微鏡を用いて組織学的に軟骨片と周囲組織との癒着状態を観察し、各検体の癒着の厚さを計測した。計測は顕微鏡による組織像を画像データとして取り込み、画像処理ソフトPhotoshop[®](Adobe社)の計測機能を用いた。癒着の厚さは組織画像上で、軟骨の辺縁にみられる癒着の面積を計測し、接する軟骨辺縁1 μ mあたりに換算して数値化した。各検体群での癒着の厚さの比較はt検定を用い、 $P<0.05$ を有意とした。なお、検討を行う軟骨小片は、通常の手術では廃棄されるものであり、本研究のために改めて採取するものではない。組織への温存も通常の手術で常に行う操作に伴うものである。

【結 果】

35例での検体の皮下埋入期間は平均281.8日であった。一部の検体では検体採取の操作時に検体と脂肪層が剥離してしまい軟骨が露出してしまったため、正確な評価ができずに検討から除外した。

肋軟骨膜付き肋軟骨の検体(A)では、肋軟骨膜が付いている箇所と肋軟骨膜が付いていない箇所での癒着の面積をそれぞれ計測した。肋軟骨膜が付いている箇所では膜1 μ mあたりに形成される癒着の面積は平均 $352.8 \pm 253.0 \mu\text{m}^2$ 、一方肋軟骨膜が付いていない箇所では軟骨1 μ mあたりに形成される癒着の面積は平均 $116.0 \pm 157.5 \mu\text{m}^2$ であった(n=29)。肋軟骨膜が付いた箇所はついていない箇所よりも有意に厚く癒着が形成された(対応関係のある標本の平均の差のt検定、有意水準0.05、片側検定)。

肋軟骨膜なし肋軟骨の検体(B)では全面が肋軟骨実質であり、この軟骨1 μ mあたりに形成される癒着の面積は、平均 $269.0 \pm 242.1 \mu\text{m}^2$ であった(n=27)。これを検体A(肋軟骨膜付き肋軟骨)の肋軟骨膜が付いていない箇所での癒着面積と比較したところ、検体Bの癒着面積が有意に厚かった(対応関係のない標本の平均の差のt検定、有意水準0.05、片側検定)。

肋軟骨軸位片の検体(C)では、肋軟骨の表層部と中心部での癒着形成に差があるかどうかを評価した。肋軟骨表層部では1 μ mあたりに形成される癒着の面積は平均 $212.9 \pm 188.9 \mu\text{m}^2$ 、一方肋軟骨中央部では1 μ mあたりに形成される癒着の面積は平均 $341.9 \pm 320.9 \mu\text{m}^2$ であった(n=28)。両者を比較したところ癒着の面積に差があるとはいえなかった(対応関係のある標本の平均の差のt検定、有意水準0.05、両側検定)。

【考 察】

我々は、ヒトを対象とし、移植した肋軟骨の組織癒着性に着目して本研究を行ったが、これは過去に報告がない。検体Aでは、肋軟骨膜側に癒着形成が強く生じ、逆に対側の軟骨実質部には癒着形成が少ないという結果がみられた。一方、検体Bでは、全てが軟骨実質面からなるため、当初は全周で

癒着形成が少ないのではないかと予想したがそれに反し癒着がみられた。興味深かったことは、同じ軟骨実質面であるのに、肋軟骨膜付きの検体と膜無しを検体とでは癒着の程度が異なることだった。肋軟骨膜付きの検体の軟骨実質面にはほとんど被膜が形成されないのに対して、肋軟骨膜が付いていない検体の軟骨面は線維性被膜が発達していた。これは、肋軟骨膜がない状態では、周囲から栄養の供給を受けるため、軟骨実質の一部が周囲との接触を密にするのではないかと考える。

【結 論】

肋軟骨膜面には癒着が強く生じること、肋軟骨膜が付いている軟骨片には、軟骨単独よりも癒着が軽度であるということが示唆された。

単なる構造再建物としての肋軟骨移植だけでなく、癒着防止材料として肋軟骨膜付きの肋軟骨移植が応用可能と思われる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

小耳症の2回目の手術において、初回手術で胸部の皮下に保存した肋軟骨を取り出す際、肋軟骨実質面は周囲の組織と殆ど癒着がなされず、軟骨膜が付着したままであった箇所は、周囲の組織と強く癒着しているという臨床事象をもとに、申請論文では、その組織の状態を観察し検討している。研究は獨協医科大学病院の倫理審査委員会の承認を受け、事前に同意の得られた小耳症患者35名を対象とし、第1回目の手術で破棄する余剰肋軟骨から、症例ごとに以下の3種類の検体を作製して検討している。検体A：片面のみに軟骨膜が付着した状態の軟骨小片、検体B：肋軟骨の長軸に平行な面でスライスした軟骨実質部のみの軟骨小片、検体C：膜を除去した肋軟骨を長軸に垂直な面でスライスした軟骨小片である。結果、1) 検体Aの、肋軟骨膜が付いた面は、付いていない面よりも有意に厚く癒着が形成され、2) 検体Aの肋軟骨膜が付いていない面は、検体Bよりも形成される癒着が有意に薄く、3) 検体Cでは、肋軟骨の表層部と中心部での癒着形成に有意な差はみられなかったと報告している。これらの結果から、肋軟骨膜面には癒着が強く生じること、肋軟骨膜が付いている軟骨片の軟骨実質面には、軟骨単独よりも癒着が軽度であることを示し、単なる構造再建物としての肋軟骨移植だけでなく、癒着防止材料としての肋軟骨膜付き肋軟骨移植の可能性につき示唆している。

【研究方法の妥当性】

申請論文の研究は、臨床での手術症例の患者を対象としている。研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会の承認を受け、事前に患者とその両親に口頭と書面で説明を行い、書面で同意を得て行っている。検討を行う軟骨小片の検体は、通常の手術では廃棄されるものであり、研究のために改めて採取するものではなく、組織への温存も通常の小耳症手術で常に行う操作に伴うものである。手術で回収した検体は、標準的な手法で組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、およびマッソン・トリクローム染色を行っている。組織画像をコンピュータに取込み、画像処理ソフトPhotoshop® (Adobe社)の計測機能を用いて癒着の面積を算出し、軟骨辺縁1µmあたりに換算して数値化している。客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

肋軟骨は再建外科の分野において、古くから移植材料として用いられているが、移植中の動態や性質については不明なところが多い。申請論文では、ヒトの肋軟骨を対象とし、特に周囲の組織との癒着に着目し観察と検討を行い、新たな知見を得ている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、実際の臨床に即した手技・手法で検体作製を行い、特徴の異なる3種類の検体に生じる癒着組織の厚さを計測し、統計解析を用いて評価している。導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、今まで単に構造物としての再建材料であった肋軟骨を新たな視点から検証している。その結果、肋軟骨膜面には癒着が強く生じること、肋軟骨膜が付いている軟骨片には、軟骨単独よりも癒着が軽度であるということを示し、癒着防止材料としての肋軟骨膜付き肋軟骨移植の可能性につき示唆している。これは、組織移植の新たな可能性を秘めた基盤となる研究で、再建外科学の進歩にも大いに役立つ大変意義深いものと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、組織移植学や再建外科学の理論を学び実践した上で、臨床事象より仮説を立て研究計画を立案している。研究は、倫理面にも配慮しながら計画に沿って適切に遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery

51 : 247-253, 2017