

氏 名 (本籍)	あか 赤	はね 羽	つとむ 勉
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	医 博 第 1 5 5 3 号		
学位授与年月日	平 成 11 年 3 月 25 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 外科学系専攻		
学位論文題目	Effects of Nd : YAG Laser Irradiation on Morphometry and Lung Function in Elastase- Induced Emphysema in Rats. (肺気腫ラットモデルにおける肺表面 Nd : YAG レーザー照射の効果の検討)		
	(主 査)		
論文審査委員	教授 里 見	進	教授 佐々木 英 忠
	教授 貫 和 敏 博		

# 論文内容要旨

## 背景

1991年、Wakabayashiによって初めて報告されたびまん性肺気腫患者に対する胸腔鏡下レーザー凝固療法は、その後自動縫合器による肺分切除との併用により肺気腫外科治療として多くの外科医により臨床報告がなされてきた。これに対し、レーザー治療の効果の原理、肺組織に与える影響などの基礎的報告はほとんどされていないのが現状である。著者は、本治療法の効果のメカニズムを探る目的で、肺気腫ラットモデルを作成し、Nd:YAGレーザーによる照射実験を行い、レーザー照射後の肺組織変化と呼吸機能、形態計量学的変化を観察、レーザー治療の効果のメカニズムを考察した。

## 結果と考察

肺気腫群において、形態計量学的にコントロール群に比較して有意な平均肺胞間距離 (MLI) の増大が認められ、呼吸機能検査でもコンプライアンス、肺気量の増大がみられ、肺胞破壊の進行が確認された。また、非手術群と開胸群で呼吸機能検査においてパラメーターに有意差のあるものはなく、開胸による呼吸機能への影響はないものと判断した。レーザー照射直後の肺組織では胸膜直下、平均  $745\mu\text{m}$  にわたる高度の炎症、壊死性変化がみられた。3日後にはこれが臓側に反応性の充血性肺胞壁を有する明瞭な三層性の炎症領域となった。7日後には3日後の組織で見られた壊死、炎症領域が、肺胞の三次元構造を失った粗な堆積物となっていた。照射4週後には、その近傍に変形、ゆがみの目立つ肺胞壁を伴った厚い密な線維化瘢痕組織が胸膜下に観察された。レーザー照射群では肺気腫群、コントロール群ともに、非手術群と比較してレーザー照射側の MLI に有意な縮小傾向はみられなかった。呼吸機能的には、レーザー照射群で、コントロール群、肺気腫群ともに非手術群と比較して機能的残気量、残気量、全肺気量など肺気量に有意な減少を認めた。ラット肺を球形としたモデルを仮定して計量すると、レーザー照射によって瘢痕収縮した半径は葉  $1100\mu\text{m}$  となり、実際の炎症領域の肺表面からの平均侵達度約  $800\mu\text{m}$  にほぼ一致した。すなわちレーザー照射における肺気量減少は、肺表面近くの肺胞組織の凝固壊死に起因することが示唆された。一方、全肺気量に対する任意の肺気量の割合 (全肺気量%) と総気道内圧との関係をあらわした圧全肺気量%曲線で、レーザー照射群の曲線は、コントロール群と肺気腫群の間に位置しており、またその曲線は機能的残気量付近では肺気腫群に近似し、全肺気量に近づくにつれ、コントロール群の曲線に一致してくることが明らかになった。これは大きな肺気量になるにつれ、肺の弾性圧がコントロールに近付いていることを示しており、レーザー照

射の大きな効果の一つであると思われた。以上から、ラット肺気腫肺に対するレーザー照射の効果のメカニズムは以下のように考えられた。レーザー照射により胸膜直下約 800  $\mu\text{m}$  にわたり熱エネルギーに変換されたレーザーエネルギーが肺組織に強い炎症反応を引き起こし、慢性期にはこの炎症領域の肺胞組織が壊死瘢痕化し、その結果壊死域の肺胞腔の容量減少が起こった。また、瘢痕組織が残存臓側肺を包み込む (“encased”) ことにより全肺気量に近い部分、即ち深吸気時で気道内圧の上昇が起こり、肺の過膨脹を防ぐ効果のあることが証明された。

## 審査結果の要旨

低侵襲な内視鏡外科の発展、周術期患者管理の進歩などにより、1991年 Wakabayashi が慢性肺気腫症患者に対する胸腔鏡下肺表面レーザー凝固療法の効果を報告すると、多くの施設で同様の臨床効果報告が相次いだ。これに対して、肺気腫肺に対するレーザー凝固治療の効果の原理や肺組織に与える影響などの基礎的報告はほとんどなされていないのが現状である。本研究ではレーザー凝固療法のメカニズムを探るため、肺気腫ラットモデルを作成、Nd:YAG レーザーによる照射実験を行ない、レーザー照射後の肺組織変化を観察、さらに呼吸機能、肺組織の形態計量学的変化を測定、これらを関連づけて検討、考察している。

まず、肺気腫モデルの作成については平均肺胞間距離 (MLI)、呼吸機能における残気量、コンプライアンスの増大を確認、モデルの妥当性を示している。また、非手術群と開胸群で呼吸機能検査を行ない、そのパラメータに差のないことでこの実験系において開胸の影響がないことも確認している。組織学的観察では照射後急性期、亜急性期、慢性期におけるそれぞれの肺組織変化を示し、経時的な胸膜下肺組織変化を非特異的な炎症の経過として確認しており、これは数少ない基礎研究文献に合致する。これに対して MLI の計測では肺気腫群、コントロール群ともに非手術群とレーザー照射群間で有意な縮小はみられていない。これは肺表面を凝固しただけでは、肺胞破壊は改善されないことを端的に示している。呼吸機能検査ではレーザー照射群の残気量の有意な減少は明らかだったが、期待された静的肺コンプライアンスの有意な縮小は認められないことが示された。

考察では①肺容量減少のメカニズムと②総気道内圧-肺気量曲線におけるコンプライアンスの改善について言及している。①実際の肺容量減少と組織学的観察による壊死域深度を関連させて、本実験における肺容量減少が肺表面近くの凝固壊死に基づいていることを証明したことは臨床との関連においても大変興味深い。また②肺気量の減少による総気道内圧-肺気量曲線の右方移動がコンプライアンス改善に大きな影響を与えていることは最近の論文で大いに注目されているが、本実験でもこれが示された。さらに肺気量が大きくなるにつれて総気道内圧がコントロール群に近付いていることが示され、臨床と関連させつつ考察しているのは秀逸であると思われる。

本実験により、肺気腫肺に対するレーザー凝固療法のメカニズムが或る程度明らかになった。最近の両側肺部分切除療法とも併せて、これからの肺気腫外科治療の進歩に寄与する論文であると思われる、本研究は十分に学位に値すると考えられる。