

論文内容要旨

論文題目

ミニブタと硬性樹脂包埋を用いた胆管金属ステント留置による組織学的影響の検討と新規ポリマーコーティングステントの安全性評価

指導（紹介）教授：山川 光徳
氏 名 : 石澤 哲也

【内容要旨】（1, 200字以内）

背景：切除不能悪性胆道狭窄に対して自己拡張型金属ステントを用いた内視鏡的胆管ステント留置術が標準治療となっているが、平均8-10か月でステント閉塞を来し、その閉塞機序の組織学的検討はなされていない。また、近年の化学療法の発展に伴いステント長期留置例が増加しているが、その組織学的影響は分かっていない。本研究では、胆管金属ステントの閉塞機序と留置に伴う組織学的検討を行った。また、当大学で開発された新規ポリマーコーティングステントについても併せて報告する。

方法：経口的に内視鏡を用いて、ミニブタ胆管内にアンカバードステント（n=1）、カバードステント（n=2）、新規ポリマーコーティングステント（n=10）を留置した。また、ステントを留置しないコントロールも1例準備した。飼育期間は1か月、3か月、6か月とし、各飼育期間における胆管や肝臓の炎症細胞浸潤や線維化の程度につき病理学的に5段階評価した。また、経時的な炎症反応や栄養状態、肝機能や腎機能を血液生化学検査にて評価した。

結果：アンカバードステント（n=1）は21日目に閉塞性黄疸となり解剖、胆管病理ではステントが増生した胆管壁内に埋伏し、壁内には炎症細胞浸潤と線維化を認めた。カバードステント6か月飼育群では2例とも胆管ステント内腔に胆泥が充満し、ステントと胆管の空隙内に多量の細菌塊を認めた。新規ポリマーコーティングステントでは、3例がステント逸脱等で除外されたが、解析対象7例では経時的な血液生化学検査でステント留置前と比較して明らかな増悪所見なく、病理学的評価で胆管及び肝臓に中等度以上の炎症細胞浸潤や線維化を認めなかった。新規ポリマーコーティングステントの6か月飼育群とカバードステントの6か月飼育群を合わせた留置群（n=5）においても病理学的評価で胆管及び肝臓に中等度以上の炎症細胞浸潤や線維化を認めなかった。

結論：本研究では、ミニブタ胆管に自己拡張型金属ステントを留置することによって、金属ステント閉塞機序に関連する組織学的所見、新規ポリマーコーティングステントの生体安全性、カバードステント留置における生体安全性を初めて明らかにした。

平成30年1月22日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：石澤 哲也

論文題目：ミニブタと硬性樹脂包埋を用いた胆管金属ステント留置による組織学的影響の検討と新規ポリマーコーティングステントの安全性評価

審査委員：主審査委員 山川 光徳

副審査委員 吉岡 孝志

副審査委員 上野 義之



審査終了日：平成30年1月16日

【論文審査結果要旨】

閉塞性黄疸は胆管系の閉塞や狭窄により起こる黄疸で、原因としては先天性胆道閉塞、胆道結石、種々の胆管炎・膵炎、胆道癌、膵頭部癌、肝癌、胃癌のリンパ節転移などがある。このうちでも胆道癌の年齢別がん年齢調整罹患率の推移では男女ともに減少傾向にあるが、切除不能悪性胆道狭窄に対して内視鏡的胆管ステント留置術は重要な標準的治療となっている。しかし、早晚、ステント閉塞をきたす傾向にあり、その閉塞機序の組織学的検討はほとんど無く、この知見に基づき、新たな素材によるステントの開発が望まれる。

今回、著者は、人体により近い実験動物としてミニブタを用い、金属ステント胆管金属ステントの閉塞機序と留置に伴う経時的な組織学的検討に加え、当大学で開発された新規ポリマーコーティングステントの生体安全性についても併せて検討した。

その結果、以下の事項が初めて明らかにされた。①コーティングの無いステントでは21日目に閉塞性黄疸となり、組織学的に増生した胆管壁内にステントが埋伏し、リンパ球浸潤を伴う慢性炎症が認められた。②コーティングの有るステント留置の6か月後には、ステント内腔に胆泥が貯留し、ステントと胆管の間の空隙内に胆泥の堆積と多量の細菌塊を認められた。③新規ポリマーをコーティングしたステントでは、6か月後の肝病理で異常なく、胆管病理でも軽度の炎症細胞浸潤と軽微な線維化を認めるのみであった。④ポリマーをコーティングした双方のステントの6か月留置群では、胆管病理でわずかな炎症細胞浸潤を認めるのみであった。以上より、金属ステントにおける閉塞機序に関連する組織学的所見と、ポリマーをコーティングした双方のステントの生体安全性が明らかにした。

本研究には重要な新知見が含まれており、これの結論を導き出す過程についても熟慮され、結果に対する十分な考察もなされていた。本研究で得られた成果は、胆管ステント留置術の戦略に有用な情報を与えるものである。本審査委員会では、全員一致して、博士(医学)論文にふさわしいものと判断し、合格とした。

(1,200字以内)