

氏 名 越沼 伸也

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士乙第426号

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位授与年月日 平成28年 9月14日

学位論文題目 Comparison of the wound healing efficacy of polyglycolic acid sheets with fibrin glue and gelatin sponge dressings in a rat cranial periosteal defect model

(ラットの頭部骨膜欠損モデルに対しフィブリン糊およびポリグリコール酸シートとゼラチンスポンジにより被覆した創部治癒効果の比較)

審査委員 主査 教授 清水 猛史

副査 教授 小島 秀人

副査 教授 宇田川 潤

論文内容要旨

※整理番号	430	(ふりがな) 氏名	こしぬま しんや 越沼 伸也
学位論文題目	Comparison of the wound healing efficacy of polyglycolic acid sheets with fibrin glue and gelatin sponge dressings in a rat cranial periosteal defect model. (ラットの頭部骨膜欠損モデルに対しフィブリン糊およびポリグリコール酸シートとゼラチンスポンジにより被覆した創部治癒効果の比較)		
<p>目的：口腔外科領域では、特に癌症例や前癌病変に対する手術の際に、骨形成に重要な役割を果たしている骨膜の除去が必要となることがある。このような症例において、骨面を露出させたままにすると感染するだけでなく、創部は二次治癒となり瘢痕を形成する。そのため合併症を防ぐ目的で、骨膜除去が必要な創部には創面被覆材料を使用し、湿潤環境を保つことにより創傷治癒を促進することが行われている。</p> <p>近年、創部被覆材料として Polyglycolic acid sheet (PGA) があり、これに Fibrin glue (FG) を塗布し創部に貼り付ける方法 (以下、PGA-FG 法) が広く外科手術に使用され、口腔外科領域においても、舌部分切除後などの軟組織に用いられているが、骨面に応用した場合の組織学的検討は報告がない。過去から口腔外科領域では抜歯手術など骨面に応用する材料として gelatin sponge (GS) が使用され、これはブタやウシの真皮から抽出されたコラーゲンを、抗原性の極めて低い材料として応用されたものであり拒絶反応の出現は低い。</p> <p>方法：10 週齢雄性 Wistar 系ラットを用いて、頭部の皮膚と骨膜が 1cm² 欠損したモデルを全身麻酔下に作成した。欠損部に対する治療法から 3 グループに分け各 12 匹、合計 36 匹を使用した。(1)PGA (吸収期間 15 週間) に FG を塗布して創部を被覆した群(PGA-FG 群)、(2)GS (吸収期間 4 週間) により創部を被覆した群 (GS 群)、(3) 開放創群(Control 群)とした。そして創部の治癒を、術後 2 週間、4 週間、6 週間で肉眼的および組織学的に評価した。肉眼的評価は欠損域の面積を計測した (平均値±標準偏差)。組織学的評価は、H-E 染色を行った組織切片において骨の厚みを計測した。計測は 1 視野におけるランダムな 10 箇所を、標本毎に 3 視野で行った (平均値±標準偏差)。骨の厚みを比較検討するため統計学的解析を行った (analysis of covariance)。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続紙)

結果：肉眼的に頭部の 1cm² 皮膚骨膜欠損部について比較を行うと、術後 2 週間では各群間に大きな差は認められなかった。しかし術後 4 週間では、PGA-FG 群 71.2±25.3mm²、GS 群 47.6±47.3mm²、Control 群 75.3±10.6mm² と GS 群の面積が最も小さく、創傷治癒は他の群と比較して促進されていた。術後 6 週間では、GS 群は 4 匹すべてのラットにおいて上皮化を認めていたが、PGA-FG 群は 4 匹中 1 匹、Control 群は 4 匹中 3 匹で欠損部が認められた。

組織学的に骨の厚みを計測したところ、術後 2 週間で PGA-FG 群 523.2±8.0μm、GS 群 497.4±50.5μm、Control 群 535.3±59.4μm と大きな差は認められなかった。欠損領域に GS 群と PGA-FG 群は血餅の存在を確認できたが、Control 群ではできなかった。術後 4 週間と術後 6 週間について analysis of covariance を行ったところ、3 群間における骨の厚みには有意差が認められた (PGA-FG ($p = 0.0085$))、Control ($p = 0.00002$))。

組織学的所見では、術後 4 週間では PGA の残存が確認された。しかし、GS はすべての個体において完全に吸収しており、創が不完全な上皮によって被覆していた個体は 1 個体存在した。さらに GS 群では骨の表面に骨芽細胞を確認することができた。術後 6 週間では、PGA-FG 群では不完全な上皮を確認することができたが、GS 群では毛包を含む完全な上皮化を確認することができた。Control 群については、術後 4 週間、6 週間ともに他の群と比較して骨が薄く骨膜の再生が遅れていた。

考察：創部は PGA や GS などの被覆材料によって湿潤環境が保たれることで、創傷治癒が促進することが示された。本研究以前には、多くの分野で使用されている PGA は、GS や control と比較してより良い創傷治癒を示すものと考えられた。PGA は GS と同様に被覆することで湿潤状態が保てる、しかし GS よりも吸収に時間がかかることから、PGA は GS と比較して創部に長く残存し治癒の阻害をするとともに、異物反応を起こしていた。また、骨面では骨芽細胞の出現を阻害し創傷治癒に遅れを生じさせていた。そのため吸収速度の速い GS は、PGA-FG 法と比較すると創傷治癒が速かったものと考えられた。Control 群では骨面が露出した状態で、乾燥や感染から治癒遅延が起こっていたものと考えられた。GS は液状化する傾向にあることから、広範囲の欠損に対し使用することができない。そのため、PGA-FG 法は湿潤環境を維持するために使用可能であると考えられたが、治癒を阻害しないために除去する必要があると考えられた。

結論：本研究より骨面を GS によって被覆することは PGA-FG よりも創傷治癒が速いものであると考えられた。そのため今後は、広範囲の粘膜骨膜欠損に使用可能な GS の開発が必要であると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	430	氏名	越沼 伸也
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、ラット頭部の骨面が露出した創部に対する創部被覆材の効果について、Polyglycolic acid sheet-Fibrin glue (PGA-FG) を用いた群 (PGA-FG 群)、Gelatin Sponge (GS) を用いた群 (GS 群)、開放創のままの Control 群で組織学的に比較検討した。</p> <ol style="list-style-type: none">1) GS 群、PGA-FG 群、Control 群の順で、創部が縮小し、治癒が速かった。2) 術後 2 週の組織像において、PGA-FG 群と GS 群で血餅が認められた。しかし、Control 群では血餅が認められず、創の治癒機転が破綻していた。3) 術後 4 週の組織像では、PGA-FG 群で PGA が残存し、骨芽細胞が認められなかった。GS 群では GS は全て吸収され、骨芽細胞が出現していた。PGA は長期残存により骨芽細胞の出現を阻害すると考えられた。4) 術後 6 週の組織像において、PGA 群では異物反応と少量の骨芽細胞が認められた。GS 群では毛包を含む完全な上皮化が認められ、密な骨芽細胞が出現していた。 <p>本論文は、骨面露出部における創部被覆材の比較から、PGA-FG は長期残存により骨芽細胞の出現を阻害するが、GS は早期に吸収されより速い治癒につながる、という新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 593 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 28 年 8 月 30 日)</p>			