



Development of an Experimental Budd-Chiari Syndrome Model Using a Self-designed Laminaria Constrictor

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 顔, 紅兵 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1456

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 179号	学位授与年月日	平成 6年 3月23日
氏 名	顔 紅 兵		
論文題目	Development of an Experimental Budd-Chiari Syndrome Model Using a Self-designed Laminaria Constrictor (自作ラミナリア縮窄器による実験的バッド・キアリ症候群モデルの開発)		

医学博士 顔 紅 兵

論文題目

Development of an Experimental Budd-Chiari Syndrome Model Using a Self-designed Laminaria Constrictor

(自作ラミナリア縮窄器による実験的バッド・キアリ症候群モデルの開発)

論文の内容の要旨

バッド・キアリ症候群 (BCS) は稀な疾患であるが、致死的なため BCS の研究に際し、実験的 BCS の動物モデルを開発する意義は大きい。ラミナリア縮窄器を自作し、これを応用してラットの肝上部下大静脈に急性または慢性的に狭窄をつくり、病理学的にも証明された BCS のラット・モデルの開発に成功した。これは BCS の病態把握のみならず、画像診断学的介入治療 (inter-ventional radiology, IVR) の効果判定にも貢献し得る可能性がある。

〔研究材料と方法〕

ラミナリアは産婦人科用に市販されているもののうち 4 mm 径の棒状のものを使用した。ラミナリア棒を 23℃ の生食水に浸しておくで直径は 2.5 倍に腫大する。最大径に達するのは 18 時間後であったが、ワセリンの浸透したものでは 26 時間を要した。

腫大したラミナリアを 4～5 mm に切断し、これをさらに 4 片に刻み、4-0 絹糸 2 本をその両側に通してリングを作製した。使用前にラミナリア細片を乾燥させ、ワセリンに浸した。これをラミナリア・リングと呼ぶ。一方、内径 1.25 cm のプラスチック・シリンジを 5～6 mm に切断し、ラミナリアの膨張圧を内方に向ける外殻を作り、下大静脈に挿入用の 3 mm 幅の細隙を設けた。

以上の方法で自作したラミナリア縮窄器を用いて動物実験を行った。動物は 42 匹の雄ウィスターラットを無作為に 3 つのグループに分けた。すなわち、急性群 (10 匹)、慢性群 (20 匹) と対照群 (12 匹) とした。エーテル麻酔下に開腹、肝上部下大静脈を露出し、ラミナリア・リングを通して下大静脈径が 5 mm (急性群) と 10 mm (慢性群) になるようにリング幅を調節した。続いて細隙を通して外殻を脊椎方向に押し付け、ラミナリア・リングが内壁に接した状態で固定した。対照群では、肝上部下大静脈の露出のみを行った。

急性群のラットは術後ラミナリアの腫大と肝の外観を観察し、3 匹では 16 時間の間 2 時間ごとに下大静脈造影を施行した。術後 6 週間後に慢性群と対照群には再開腹を行った。肝・脾を観察し、静脈瘤や腹水の有無を記録し、さらに下大静脈造影、門脈造影を施行した。急性群 1 匹、慢性群 3 匹、対照群 2 匹の計 6 匹は病理組織学的評価の対象とした。統計学的解析は Student's unpaired t-test によった。

〔研究結果〕

急性群の 10 匹は、術後観察期間の 16 時間以内に全例死亡した。慢性群の 1 匹は術後 4 日目に死亡した。慢性群のラットは全例、対照群に比べて体重の減少が大きかったが、統計的に有意差は認められなかった。

急性群は全例重度の肝静脈流出不良で死亡した。下大静脈造影上、慢性群の 2 例に軽度の狭窄を、12 例に重度の狭窄を認めた。そのうち 5 例は完全閉鎖で 3 例に側副路の発達を確認された。

門脈造影では慢性群と対照群の差は見られなかった。門脈圧は慢性群で 11.8～20.1 mmHg に達し、対照群の 10.4～14.1 mmHg の値より有意に高かった。しかし、慢性群の中にも正常に近いものも存在し

た。

病理組織学的検索を行うと、急性群ではヒトにおけるうっ血肝の組織像に類似し、慢性群では肝小葉構築の変化はヒトにおいて見られる BCS に類似していたが、ラットでは多数の側副路が発達しているため、ヒトにおける場合ほど重度ではなかった。

〔考察〕

過去20年間の文献検索により、実験的 BCS モデルの報告は、Orloff らのものが唯一であった。これは金属製枠に膨張性の hygroscopic casein plastic (アメロイド) を封入する方法で、実際にアメロイドは市販されておらず、金属製枠を用いるため CT や MRI などの画像診断ではアーチファクトを生じ、役立たない。ラミナリア細片を用いる縮窄器は容易に手作りが可能である。動物実験の結果は、ヒトの BCS 病理組織像に匹敵する所見が得られた。この方法は再現性もあり、信頼できる実験的 BCS モデルとして普及し、今後放射線学的研究を含めて実験的研究に役立つことが期待される。

論文審査の結果の要旨

バッド・キアリ症候群 (BCS) は比較的まれな疾患であるが、その病態は不明の点が多い。

申請者は BCS の動物モデルを開発する目的でラミナリア縮窄器を自作し、これを用いてラットの肝上部大静脈に急性、および慢性の狭窄を作った。すなわち、42匹のウイスターラットを3群に分け、肝上部大静脈を露出し、その内径が5 mmになるよう (急性群)、また10 mmになるよう (慢性群) それぞれラミナリア・リングをプラスチックリム内に固定して、下大静脈に狭窄を作った。ラミナリアはワセリンに浸すことにより狭窄が緩徐に進行するよう工夫した。対照群として肝上部大静脈の露出のみをおこなったものを使用した。急性群は16時間以内に全例死亡したが、その組織学的所見はうっ血肝の像であった。慢性群では対照群に比べて有意に門脈圧が亢進し、静脈造影で下大静脈の狭窄、血栓形成、および側副血行路の新生が観察された。側副血行路の発達が顕著なラットでは、ヒトの BCS にみられるような肝静脈内の血栓形成は認められなかったが、慢性群にみられた肝の組織学的所見はヒトの BCS の病理組織像と類似していた。

審査委員会では、本研究で自作ラミナリア縮窄器を用いて作製された肝上部大静脈狭窄ラット (とくに慢性群) はヒトの BCS の病態とほぼ類似しており、BCS のモデル動物として今後の実験的研究に役立つものと高く評価した。

本論文の審査過程で次のような質疑がおこなわれた。

- 1) 使用ラットの性、週齢
- 2) 対照ラットに行なわれた手術
- 3) プラスチックリムの挿入位置と下横隔膜静脈の関係
- 4) 慢性群ラットでヒトにみられるような静脈瘤が食道、直腸、肛門部に発生するか
- 5) 肝病変の部位、浸潤細胞の種類、およびその経時的変化
- 6) 側副血行路発生の部位とその経時的変化
- 7) 肝内血流の変化
- 8) 肝脈圧亢進の程度、ラットとヒトとの差異
- 9) アメロイドとラミナリアの特性
- 10) モデル動物作製手術の成功率
- 11) 臨床応用の可能性と問題点

12) モデル動物の長期経過

13) その他の中、大動物への応用

これらの質問に対する申請者の解答はほぼ明確であり、本論文が博士（医学）の学位授与に値する内容を備えていると全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 吉 見 輝 也

副査 教授 金 子 昌 生 副査 教授 山 下 昭

副査 助教授 梶 村 春 彦 副査 助教授 中 村 達