

氏 名	向井 智和
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第 672 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位授与年月日	平成 2 5 年 3 月 7 日
学位論文題目	Development of a Novel, Nearly Insoluble Antiadhesive Membrane. (耐水性を有する癒着防止材の開発)
審査委員	主査 教授 野坂 修一 副査 教授 安藤 朗 副査 教授 遠山 育夫

論文内容要旨

※整理番号	677	(ふりがな) 氏名	むかい ともかず 向井 智和
学位論文題目	Development of a Novel, Nearly Insoluble Antiadhesive Membrane. (耐水性を有する抗癒着材の開発)		
<p>【目的】</p> <p>開腹手術後の癒着は、腹部および骨盤腔手術における一般的な現象である。</p> <p>術後の癒着そのものは、欠損したあるいは損傷された生体組織を修復する生体の防御反応に過ぎない。従って腸管等の吻合・縫合における創傷治癒機転には必要不可欠な現象である。しかしながら、開腹手術後の癒着による腹痛やイレウスは繰り返し起こる。開腹創・腹腔・骨盤腔内での小腸とその他の臓器の癒着はイレウスの主因であり、治療に難渋する術後合併症の最たるものである。時には入院、再手術を必要とし、患者のQOLを著しく低下させる。</p> <p>これらの対策として癒着防止材が使われているが、本邦において最も広く応用されているのは、ヒアルロン酸およびカルボキシメチルセルロースを主原料とするフィルム状癒着防止材（以下HA/CMC）である。HA/CMCは適用後、7日間適用部位にとどまり、創傷治癒の早期の段階において損傷した組織表面を物理的に隔離する。</p> <p>ところがHA/CMCは主原料が親水性（水溶性）であるため湿性組織に吸着しやすく、含水時に破れやすい性質がある。したがって、狭い管を通す腹腔鏡手術に使えず、腹腔内での操作性もあまり良くないという問題がある。我々はHA/CMCより取り扱い性能を向上させた癒着防止材の開発を行うことを目標とした。</p> <p>【方法】</p> <p>実験に使用した癒着防止材(nDM-14R)は無色透明の3層構造のフィルムである。3層構造の中央部は、多糖類であるプルランを用いた。プルランは食品や医薬品原料として使用される安全性の確保された生体適合性に優れた親水性材料である。また外層部は、吸収性縫合糸などで使用される疎水性材料、乳酸-グルコール酸-カプロラクトン共重合体(poly-LA-GA-CLT)を用いた。厚みが約30μmのプルランのフィルムに100nmのpoly-LA-GA-CLTをコーティングして製造された。</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で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

1) 湿潤下のスポンジ (擬似生体) に nDM-14R と HA/CMC を接触した時の強度を経時的に測定し、強度の変化を評価した。2) 湿潤下のゲル (擬似生体) に nDM-14R と HA/CMC を接触した時の粘着強度を経時的に測定し、密着性を評価した。3) ラットの癒着惹起モデルを考案し、そのモデルでの癒着防止性能を評価した。本モデルではラット盲腸を点状出血が生じるまで擦過した後、腹腔内に戻し癒着を惹起させた。擦過した部分に nDM-14R または HA/CMC を貼り付けて癒着を防止させた。2 週間後に再開腹して癒着の程度をスコア化して評価を行った。また、臓器は、HE 染色を行い組織の炎症性などを評価した。

【結果】

1) nDM-14R は含水した際の強度が HA/CMC と比較して 10 秒から 30 秒の間で有意に高かった。一方、60 秒後の強度に差はなかった。2) 密着強度は 5 秒から 10 秒は HA/CMC のほうが有意に高く、15 秒後は有意な差がなかった。3) 対照群と比較して nDM-14R、HA/CMC 群は有意に癒着スコアが低く癒着を防止している。nDM-14R と HA/CMC の間では癒着防止スコアの差はなかった。また、2 週間後の組織像は、擦過した部位は治癒しており、漿膜の形成が見られ、残存した nDM-14R はなかった。

【考察】

術後の損傷組織における細胞修復機序は、損傷部位でのマクロファージの増大及びフィブリン形成から、線維芽細胞の増殖、そして中皮細胞で覆われるまでの一連の過程を経る (DiZerega ら)。癒着防止材は、近接した組織の間で、フィブリン形成の組織化することを防ぐことで、癒着を防止することができる。Harris らは、その近接した組織間のフィブリンブリッジの形成を術後 3 日間阻害すると癒着しないと述べている。

3) の動物実験において、nDM-14R の癒着防止効果が HA/CMC と同等であることがわかり、nDM-14R は、十分な癒着防止効果があることが示唆された。

また nDM-14R 群の創傷治癒は、主に他のグループと同様に推移し、対照群および HA/CMC 群と比較して、治癒を遅らせてはいなかった。1) の試験では、10 秒から 30 秒で湿ったスポンジとの接触後において、HA/CMC よりも有意に強度が強く、表面層の疎水材料 (poly-LA-GA-CLT) が、親水性である中央層 (プルラン) を湿気から保護したと考えられた。2) の試験では 5 秒から 10 秒の間 HA/CMC は有意に密着強度が高く、湿性組織に張り付きやすいと考えられた。nDM-14R の耐水特性は腹腔内に使用する際に他の臓器にくっつきにくく、貼り直ししやすい特性につながると考えられ適切な貼り付け操作を容易にする。

【結論】

我々の nDM-14R は HA/CMC と同じ癒着防止効果を有していることを示唆し、また、nDM-14R は改良された耐水性を有すると考えられた。そのことで、癒着防止材の臨床使用上での操作性は向上することが期待できる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	677	氏名	向井智和
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>市販のフィルム状癒着防止材(以下HA/CMC)は腹腔内臓器に貼付する際、容易に周囲臓器に貼り付き、貼り直しが出来ず、耐水性が劣っているなどの問題点がある。そこで、湿気の多い環境で使用しやすい体内吸収性の新規癒着防止材(以下nDM-14R)の開発を行い、癒着防止吸収性バリアとしての医療機器について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 開発されたnDM-14Rは生体適合性のプルランフィルムに吸収性ポリ乳酸系ポリマーがコーティングした三層構造であった。 2) 耐水性の検討: 浸潤した状態での強度を測定したところ、10~30秒でnDM-14RがHA/CMCより強度が強かった。 3) 密着性の検討: 湿性組織に触れた時の接着強度を測定したところ、5~10秒で、HA/CMCがnDM-14Rより強かった。 4) In vivo のラット盲腸癒着モデルでの癒着スコア及び病理学的検討をしたところ、開腹術後14日目では、防止材なしと比べ、両防止材では癒着スコアが低く、病理学的にも両防止材の残存は認められなかった。 <p>以上、nDM-14RはHA/CMCと比べ、耐水性及び操作性で優れた癒着防止材で臨床応用できる可能性が示唆された。</p> <p>本論文は、癒着防止材について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、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 574字)</p> <p style="text-align: right;">(平成25年2月1日)</p>			