

博士學位論文要約

論文題目： 生体吸収性医療機器の臨床応用に向けた基礎研究
氏名： 高森 秀樹

要約：

現在、臨床現場では手術用縫合糸、止血・シーラント材、縫合補強材、骨接合材、癒着防止材など様々な生体吸収性材料からなる医療機器が用いられている。生体吸収性医療機器は、生体内で分解吸収されることで、長期的に異物として残存し、異物反応や感染巣となるリスクが低いとされている。一方で、体内で分解吸収されることで、刻々とその性質は変化していく。そのため、開発品を将来臨床応用するには、初期の性能や安全性だけでなく、分解吸収時における性能や安全性についてのエビデンスが求められるという難しさがある。このような観点を考慮して、本研究では、3つの生体吸収性医療機器の臨床応用に向けた研究を行っている。

本論文は5章から構成されており、各章の概要は以下のとおりである。

第1章 序論

生体吸収性材料および医療機器の一般的な説明と本研究で用いているゼラチンおよびポリグリコール酸について述べた。

第2章 胸腹腔鏡手術用の新規癒着防止材としてのゼラチンフレークの基礎研究

胸腹腔鏡手術用の新規癒着防止材としてのゼラチンフレークの基礎研究について述べた。現在、外科や婦人科の手術後に生じる術後癒着は臨床的・社会的課題となっている。この術後癒着を防止するために用いられるのが癒着防止材である。現在癒着防止材は市販されており、臨床現場でも広く使用されているが、近年症例数が増加している胸腹腔鏡手術においては、術者の視野や操作が著しく制限されるため、この従来のフィルム状や布状の癒着防止材は使用しにくいという問題がある。例えば、腹腔鏡手術下ではトロッカーと呼ばれる細い筒を介して、癒着防止材を腹腔内に導入する必要があるが、このトロッカーを通す際に丸めるとフィルム状癒着防止材が割れるという問題がある。また腹腔内で鉗子を用いてフィルムや布を広げることは、非常に困難である上に、鉗子で腹腔内の臓器や組織を損傷するリスクがある。

このような胸腹腔鏡手術下において術者が簡便かつ正確に用いることが出来る癒着防止材として、フレーク状の癒着防止材を着想し、胸腹腔鏡手術用の癒着防止材としての基礎物性や性能の評価を行った。

ゼラチンフレークは熱架橋を加えることでゼラチンの一部で架橋構造が形成され、水に不溶なゲルが形成され、このゲルが癒着防止バリアとして機能するということが明らかとなった。また架橋条件を変えることで、ゼラチンの膨潤度やコラゲナーゼ溶液中での加水分解速度を制御可能であることを明らかにした。またラットを用いた動物実験により、ゼラチンフレークの癒着防止効果は撒布量に大きく依存し、十分量を撒布した場合には、従来の癒着防止材と同程度の癒着防止効果を有することを確認した。処置後3週間後の組織学的評価の結果から、従来の癒着防止材と比較して炎症の程度は軽度であり、腹膜中皮細胞も術後早期に確認された。

ゼラチンフレークが腹腔鏡手術で実際に使用しやすいかどうかを検証するために、大動物を用いて腹腔鏡下での動物実験を行った。腹腔鏡下でゼラチンフレークを実際に撒布することにより、ゼラチンフレークは腹腔内という湿潤環境においても、撒布デバイスを用いることで空気噴射のみで撒布が可能であった。つまり、従来のフィルム状や布状の癒着防止材よりも簡便かつ正確に用いることが可能であることを確認した。また将来臨床応用に向けて必須である大動物での癒着

モデルの確立に向けた予備検討を行い、腹腔鏡下での大動物癒着モデルを確立した。

第3章 生体吸収性縫合補強材を併用した自動縫合器によるイヌ脆弱血管切除時の出血防止効果および組織補強効果の評価

臨床で課題となっている脆弱な血管を安全に切除する方法として、通常よりも大きいステープルからなる自動縫合器と生体吸収性不織布を併用して血管を切除するという方法を提案し、その方法の有用性および安全性について大動物を用いた実験により評価を行った。この動物実験では、イヌの腎動静脈および腹部大動脈、下大静脈を上記の方法で切除し、切除直後という短期での出血の有無の評価および切除後17日の観察により術後の有害事象の有無の評価を行った。

切除直後での出血の評価では、本方法は動脈、静脈問わず優れた出血防止効果を有することを確認した。切除17日後の切除断端およびステープル・不織布部の観察では、術後出血や周囲組織の損傷など、有害事象を認めなかった。

これらの結果から、本方法による短期的な出血防止および長期的な有害事象の発生の防止のメカニズムについて考察を行った。短期的な出血防止のメカニズムとしては、通常使用するステープルよりも大きいサイズのステープルにすることで、脆弱血管へ過度な圧迫を軽減されることに加え、不織布がステープルから脆弱血管への外力を緩和する緩衝材として作用し、ステープルによる脆弱血管への応力集中を防ぐことにより、静脈のような脆弱な血管を切除した場合でも出血を防止することが出来ると考えられる。また不織布が脆弱血管の補強材としても作用することで、ステープルによる血管の損傷を防ぎ、出血が防止されたと考えられる。長期的な有害事象の発生防止のメカニズムとしては不織布が肉芽形成の足場として機能し、ステープル近傍の不織布内に肉芽組織が早期に形成され、周囲組織を傷つける恐れのあるステープルを肉芽組織が覆うことで、術後出血や周囲組織損傷のリスクが低減されていると考えた。

健康なイヌの動静脈での実験結果から、臨床で大きな課題となっている動脈硬化が生じている動脈の切除においての本方法の有用性について議論した。通常血管切除の際に用いられているクリップではリスクが高すぎて適用が出来ないような重度の動脈硬化が見られる動脈においても、本方法を用いた場合では安全に切除が可能であると結論付けた。

第4章 ポリグリコール酸不織布の分解性と癒着惹起効果の評価

ポリグリコール酸不織布の分解性と癒着惹起効果の評価を行い、関連づけて検討を行った。ポリグリコール酸(PGA)不織布は消化器外科や呼吸器外科手術において、脆弱組織や損傷組織の補強を目的として広く用いられている。PGAは加水分解により低分子量化し、分解産物であるグリコール酸が生じる。生体内でPGAが加水分解される過程で、PGAやその分解産物は炎症を惹起し、強固な癒着を引き起こすと言われており、このPGAが惹起した癒着が臨床使用時に問題となることがある。

これまでの我々の研究により、優れた細胞の足場材料となることが確認されているメルトブロー法で作製したPGA不織布と従来から用いられているPGA不織布のIn vitroでの分解性の評価およびPGA不織布の生体内での癒着惹起効果の評価を行い、PGAの分解挙動と生体内での癒着惹起の関係について検討を行った。

In vitroでの分解試験としてリン酸緩衝液(PBS)中でのPGA不織布の分子量、重量変化を評価した。分解試験に用いたPBSのpH測定も行った。この試験より、従来より用いられているPGA不織布と比較して、メルトブローPGA不織布は早期に分子量低下および重量減少することが明らかとなった。また分子量が低下したのちに、重量減少およびPBSのpHが低下したことから、PBS中でPGAが分解し、低分子量化し水に可溶となった分解産物がPBS中に溶出し、PBSのpHを低下させたと考えられる。生体内においても、PBS中と同様に、PGAは非酵素的加水分解により分解されるため、メルトブローPGA不織布は生体内でも従来のPGA不織布よりも早く

分解されると考えられる。

また従来のPGA不織布よりもメルトブロー不織布でpHの低下が早期に生じた。その後、PGA不織布の重量が大きく減少し、重量減少が緩やか頃には、pHの低下の幅は小さくなった。生体内においてはhomeostasisのため、PBS中のように大きくpHが低下することは無いと考えられるが、局所的にはpHが低下し、この分解産物により、炎症が惹起されると考えられる。つまり、従来のPGA不織布と比較して、メルトブローPGA不織布では、生体内において炎症を引き起こす分解産物が早期に溶出する一方、PGAが早く加水分解されることで分解産物の溶出および炎症が短期で終わると考えられる。炎症が早期で終わることで、腹膜中皮細胞が早い段階で現れ、腹膜を再生することで、それ以降の癒着形成が軽減できると考えられる。

これらの結果より、PGA不織布の構造を変えることにより、加水分解速度を変えることが可能であることが明らかとなった。また加水分解が早いメルトブローPGA不織布では、炎症期が短くなり、癒着惹起が軽減された。

第5章 結論

上記の3つの生体吸収性医療機器の基礎研究の結論をまとめた。本論文での成果は、将来臨床応用に向けて取り組む際に、非常に有用なエビデンスとなると期待される。