

京都大学	博士（医学）	氏名	森島 学
論文題目	Sustained release of vancomycin from a new biodegradable glue to prevent methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> graft infection (新規生体分解性糊からのバンコマイシン徐放によるメチシリン耐性ブドウ球菌人工血管感染予防の研究)		
(論文内容の要旨)			
<p><b>【背景】</b>人工血管感染は心臓血管外科手術術後の最も重篤な合併症の一つであり、中でも methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) による人工血管感染は重篤化すると死亡率も高く、その予防法の開発は急務である。バンコマイシン (VCM) 長期全身投与は腎障害、聴力障害などの合併症が危惧される。全身投与の合併症を回避するためフィブリン糊などを用いた VCM 局所投与などが報告されているが、その有効性は未知数で、フィブリン糊は献血由来のため感染症・免疫反応などの懸念が残っている。今回、食品添加物由来の新規生体分解性糊を VCM 徐放担体として用いて感染予防法の開発を行った。そして新規生体分解性糊からの VCM 徐放による MRSA 人工血管感染予防効果をラット皮下人工血管感染モデルにより検討した。</p> <p><b>【対象と方法】</b>食品添加物として広く用いられているアルデヒド化デキストランと <math>\epsilon</math> ポリリジンを粉末状に加工し混合することにより製造された新規生体分解性糊を用いた。ディスク状の型の中で粉末状の糊に生理食塩水、または VCM 水溶液を加えることによりゲル化させたものを本実験に使用した。</p> <p>① 感染予防実験：Wistar ラット (40 匹) の背部にエーテル麻酔下に皮下ポケットを作成し 1cm<sup>2</sup> のダクロン人工血管片を植え込んだ。同時に予防法別に以下のものを植え込んだ (各群 10 匹)。コントロール (A 群)、VCM 水溶液 (B 群)、新規糊単独 (C 群)、VCM 含有新規糊 (D 群)。一旦皮膚を閉鎖し 24 時間後に MRSA 菌液 (<math>2.0 \times 10^7</math> CFU) を経皮的に人工血管表面に注入した。7 日後に人工血管を摘出し菌数を評価した。</p> <p>② VCM 徐放実験：42 匹の Wistar ラットに皮下ポケットを作成し、VCM 水溶液群と VCM 含有新規糊群の 2 群に分けた。1、3、6、12、24、48、72 時間後 (各 3 匹) のディスク内 VCM 残存量と周辺皮下組織濃度の測定を行った。</p> <p><b>【結果】</b>ラットの死亡は認めなかった。</p> <p>① A、C 群では全ての人工血管より MRSA が検出された。B 群では 10 匹中 1 匹のみ菌数が 0 だったのに対して、D 群では 10 匹中 9 匹において 0 だった。各群の菌数 (log CFU) は、<math>6.4 \pm 0.4</math>、<math>5.6 \pm 2.1</math>、<math>6.9 \pm 0.7</math>、<math>0.55 \pm 1.73</math> であり、D 群は他の 3 群に比べ有意に少なかった (<math>p &lt; 0.0001</math>)。</p> <p>② 各時間のディスク内 VCM 残存量は、それぞれ <math>72.9 \pm 7.6\%</math>、<math>51.5 \pm 3.7\%</math>、<math>39.8 \pm 4.1\%</math>、<math>26.5 \pm 4.7\%</math>、<math>11.6 \pm 1.9\%</math>、<math>5.9 \pm 1.4\%</math>、<math>5.0 \pm 0.4\%</math> であり、初期量の約 95% の VCM が 72 時間以上かけて放出された。VCM 含有新規糊群における VCM 周辺皮下組織濃度 (<math>\mu\text{g/ml}</math>) は <math>9.2 \pm 1.2</math>、<math>5.9 \pm 1.0</math>、<math>4.9 \pm 0.4</math>、<math>2.7 \pm 0.5</math>、<math>2.8 \pm 0.1</math>、<math>3.5 \pm 0.3</math>、<math>3.6 \pm 0.4</math> であり、MRSA の最低発育阻止濃度 (<math>1.0 \mu\text{g/ml}</math>) よりも高く保たれていた。VCM 水溶液群 (<math>23.8 \pm 10.9</math>、<math>4.3 \pm 2.0</math>、<math>2.3 \pm 0.3</math>、感度以下、<math>2.2 \pm 0.1</math>、感度以下、感度以下) との比較においては 6 時間後、24 時間後で有意に高値だった。</p> <p><b>【結語】</b>本研究は新規生体分解性糊を VCM 徐放担体として用いた最初の報告で</p>			

ある。今回用いた食品添加物由来の新規生体分解性糊は VCM の徐放担体として、安全かつ効果的に MRSA 人工血管感染を予防する可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

人工血管感染は心臓血管外科手術術後の最も重篤な合併症の一つであり、中でもメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) による人工血管感染は死亡率、再発率も高い。しかし、バンコマイシン (VCM) 長期全身投与は腎障害、聴力障害などの合併症が危惧される。そのような全身投与の合併症を回避するため、フィブリン糊等を用いた VCM の感染部への局所投与方法が報告されているが、その有効性は未知数であり、新たな予防法の開発は急務である。

本論文は、食品添加物 ( $\epsilon$  ポリリジン、デキストラン) 由来の新規生体分解性糊 (Lydex) を徐放担体とした VCM 局所投与方法の MRSA 人工血管感染予防効果を検討したものである。VCM 含有 Lydex をラット皮下組織内に投与した実験において、①初期量の約 95% の VCM が Lydex より 72 時間で放出されること、②VCM 水溶液皮下投与群と比較して VCM 皮下組織濃度が投与 72 時間後まで高く保たれていること、また、③ラット皮下人工血管感染モデルを用いた感染予防実験で人工血管上の MRSA 菌数が有意に少なかったことが示されている。

本論文は Lydex からの VCM 徐放が MRSA 人工血管感染の新たな予防手段となり得る可能性を示すものである。また、Lydex の薬物徐放担体としての可能性を初めて示したものである。

以上の研究は、Lydex の VCM 徐放効果を明らかにし人工血管感染の予防に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 8 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降