

京都大学	博士 (医学)	氏名	高井文恵
論文題目	Management of retrosternal adhesion after median sternotomy by controlling degradation speed of a dextran and ε-poly(L-lysine)-based biocompatible glue (デキストランとポリリジンから作成した生体適合性接着剤の分解スピードを変化させることによる、胸骨正中切開後の胸骨裏面の癒着防止性能に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>【諸言】 胸骨正中切開後の胸骨裏面の癒着は再手術で再開胸する時に心臓やその周囲の臓器を損傷するリスクを上げるとともに、輸血量の増加にもつながる。生体適合性接着剤である Lydex はアルデヒド化デキストランと ε-ポリリジンから作成されており、安全性が高い。すでに胸骨裏面の癒着防止作用を有することが証明されている。Lydex はアルデヒド化デキストランと ε-ポリリジンからの組成を変えることにより、分解スピードが変化する。異物の残留時間は短い方が良いという原則に基づき、Lydex の分解スピードと胸骨裏面の癒着防止性能の関係を調べた。</p> <p>【材料と方法】 Lydex は分解スピードの異なるものを3種類用いた (分解スピードが遅い順に Lydex 1、Lydex 2 および Lydex 3)。日本白色兔を実験動物として用いた。胸骨正中切開を行い、腹側心膜を摘除したのち、3種類の Lydex のいずれかを心臓表面に塗布した後、胸骨を閉鎖した。また、対照群は、胸骨正中切開、腹側心膜摘除後、何も投与せずにそのまま再開胸した。各群 11 体ずつモデルを作成した。各群から 8 体ずつ、4 週間後に犠牲死させ、胸骨裏面の評価を行なった。肉眼的評価 (各群 5 体ずつ) と組織学的評価 (各群 3 体ずつ) を行なった。肉眼的評価は、Hydorn らが提唱した、adhesion score を用いた。組織学的評価では、Lydex の残存、胸骨裏面の線維性組織の増生及びマクロファージの集簇を観察した。また、術後 1 週間、2 週間および 3 週間で Lydex 各群から 1 体ずつ犠牲死させ、Lydex の残存を観察した。</p> <p>【結果】 <Adhesion score> 対照群は各 Lydex 群と比較して、有意に adhesion score が高かった。 <Lydex の分解スピード> 1 週間後に観察した標本では、全ての Lydex 群で残存していた。2 週間後は、Lydex1 群では大量に残存、Lydex 2 群では小さな破片状に残存が少量観察され、Lydex 3 群では観察されなかった。3 週間後にはいずれの群でも Lydex の残存は観察されなかったが、4 週間後は、Lydex1 群の 1 体で Lydex が少量観察され、Lydex 2 群および Lydex 3 群では観察されなかった。 <胸骨裏面の線維性組織の増生>の評価では、対照群は全ての Lydex 群よりも有意に多くの線維性組織の増生を認めた。Lydex 2、Lydex 3 は線維性組織の増生は見られず、Lydex 1 群のみ軽度観察され、Lydex 2、Lydex 3 と有意差を認めた。 <炎症反応> Lydex 1 群と Lydex 3 群は、対照群と比較して、マクロファージの数に有意差はなかったが、Lydex 2 群は対照群と比較して有意にマクロファージ数が多かった。</p> <p>【考察】 今回比較した中で最も早く体内で消失する Lydex でも癒着防止性能を有していた。分解スピードが中間のものでマクロファージの集簇を認めたが、炎症反応の経時的变化を観察しておらず、炎症反応惹起性を反映しているとは断言できない。</p> <p>【結語】 生体内で 1～2 週間で分解される、最も早く分解される Lydex 3 でも、癒着防止性能は遜色なく有していた。この接着剤が臨床応用されれば、心臓血管外科手術における再開胸時の手術リスク低減につながる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

胸骨正中切開後の胸骨裏面と前縦隔内臓器の癒着は、再手術時の手術リスクを上昇させるために、癒着防止の方策が求められている。

手術用止血剤として開発された Lydex は、生体吸収性、生体適合性が確認されており、先行研究で胸骨正中切開後の癒着防止効果が認められた。Lydex は 4 週間以上ウサギ体内に残存していた。

異物の残留時間が短い方が良いという原則から、Lydex は作成法により分解スピードを調整できるという特性を活かし、より早く分解する Lydex を使用して、その癒着防止性能に差が生じるかを検討した。

ウサギ胸骨正中切開モデルを用い、3 種類の分解スピードが異なる Lydex を使用し、生体吸収性、癒着防止性能および生体適合性について評価した。

3 種類の Lydex はそれぞれ、生体内で 1～2 週間、2～3 週間および 4 週間程度で消失した。これらは in-vitro に比べて分解スピードは遅延していた。全ての Lydex は肉眼的観察および組織学的観察においても癒着防止の効果を有していることが示され、短時間で分解され消失する Lydex でも癒着防止性能に大きな差がないと考えられた。

生体適合性については、十分な評価が得られなかった。

以上の研究は生体適合性接着剤の分解スピードと胸骨正中切開後の胸骨裏面の癒着防止効果の関係解明に貢献し、心臓血管外科領域で使用可能な癒着防止用医療材料の開発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、令和 5 年 12 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