

氏 名	さか ぐち ひさ し 阪 口 仁 寿
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3223 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Less-Invasive and Highly Effective Method for Preventing Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus Aureus</i> Graft Infection by Local Sustained Release of Vancomycin (バンコマイシン局所徐放剤による MRSA 人工血管感染に対する低侵襲かつ効 果的な予防法)
論文調査委員	(主 査) 教 授 乾 賢 一 教 授 一 山 智 教 授 小 西 郁 生

論 文 内 容 の 要 旨

【諸言】 心臓血管外科領域では血管のバイパス作成時や大血管の置換術時に人工血管を使用する頻度は高い。しかしながら、重篤な合併症として人工血管感染が起こる可能性があり、その死亡率はばらつきがあるものの、文献上、12%から 75%と報告されており、現在でも大きな問題として捉えられている。特に起因菌が MRSA である場合は、重篤な状態となりやすい。長年、人工血管感染に対する予防、治療としてさまざまな対策が講じられてきてはいるものの、いまだ、確実な方法は報告されていない。人工血管感染が難治性であるひとつの原因として通常の抗生剤全身投与では、感染をおこしている人工血管周囲の濃度が極めて低いため、その効果も不十分であると報告されている。よって、生体内人工血管感染の予防・治療として、抗生物質を局所投与し、さらに抗生物質を徐放することで周囲での有効濃度を一定に保ち、人工血管周囲の感染を予防できるのではないかと考えた。

【バンコマイシン徐放シート】 抗生剤には MRSA に感受性のあるバンコマイシン (VCM) を選択した。VCM を生体吸収材料である poly-L-lactide-co-caprolactone (PLCA) と配合し、VCM 徐放シートを作成した。Wister ラット後腹膜内に VCM 徐放シート (VCM 含有量 5.0mg) を留置し、1、2、4、7、10、14 日目に残存 VCM 量を測定し残存率を測定したところ、残存率はそれぞれ、53.1%、29.4%、16.7%、11.9%、8.8%、6.3%と VCM はラットの後腹膜内で 2 週間以上も残存した。また、同時に周囲組織の VCM 濃度を測定したところ、MRSA の最小菌発育濃度 (MIC) を 2 週間以上にわたり上回ったことを確認した。

【感染実験】 Wister ラットの腹部大動脈前面に ePTFE 人工血管 (1.5×1.0 mm) をパッチとして縫合し、人工血管が常に血流に接触するモデルを作成した。同部に MRSA (1.0×10^3) を散布し、人工血管感染を成立。その後、1. 無治療群、2. VCM 水溶液群、3. VCM 徐放シート群に群分けした。(各 n=6)。一週間後に犠牲死せしめ、動脈血および人工血管を摘出し培養を行った。

【結果】 VCM 徐放シート群では、人工血管の MRSA 菌数は他の群より有意に減少していた。(無治療群： 7.2×10^7 、VCM 水溶液群： 1.6×10^7 、VCM 徐放シート群： 7.9×10^4)。また、血液培養では、他の群では全例陽性であったが、VCM 徐放シート群では、全例、菌が検出されなかった。また、無治療群と VCM 徐放シート群の 4 週間の生存率を比較検討したところ、有意に VCM 徐放シート群の生存率は高かった。(83.3% vs 16.7%)

【結語】 VCM 徐放シートを局所投与することにより、MRSA 人工血管感染による敗血症を予防し、さらに生存率をも改善させた。この方法は、低侵襲かつ簡便であり、また、局所に投与するため、全身への侵襲も軽微で安全性も高く、今後、人工血管感染の予防法のひとつに位置づけられると考えられた。

論文審査の結果の要旨

人工血管感染の死亡率は高く、現在でも大きな問題として捉えられている。人工血管感染の予防として、抗生物質を局所投与し、さらに徐放化することで感染を予防できるのではないかと考えられ、研究を行った。

抗生剤にはバンコマイシン（VCM）を選択し、これを poly-L-lactide-co-caprolactone（PLCA）と配合し、VCM 徐放シートを作成した。Wistar ラット後腹膜内に VCM 徐放シートを留置し、残存 VCM 量を測定したところ、VCM は 2 週間以上も残存した。次にラットの腹部大動脈前面に人工血管をパッチとして縫合し、モデルを作成した。同部に MRSA を散布し、その後、1. 無治療群、2. VCM 水溶液群、3. VCM 徐放シート群 に群分けした。（各 n=6）。一週間後に培養を行ったところ、VCM 徐放シート群では、人工血管の MRSA 菌数は他の群より有意に減少していた。また、血液培養では、他の群では全例陽性であったが、VCM 徐放シート群では、全例、菌が検出されなかった。さらに 4 週間後の生存率は、有意に VCM 徐放シート群が高かった。

VCM 徐放シートを局所投与することにより、MRSA 人工血管感染による敗血症を予防し、さらに生存率をも改善させた。この方法は、低侵襲かつ簡便であり、また、局所に投与するため、全身への侵襲も軽微で安全性も高く、今後、人工血管感染の予防法のひとつに位置づけられると考えられた。

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 20 年 2 月 18 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。