

氏 名	ひろ せ けい いち 廣 瀬 圭 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2940 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 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	Sustained-release Form of Basic Fibroblast Growth Factor Prevents Catheter-related Bacterial Invasion (徐放化線維芽細胞増殖因子を用いた細菌侵入防御によるライン感染予防研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 一 山 智 教 授 和 田 洋 巳 教 授 西 瀨 光 昭

論 文 内 容 の 要 旨

背景

高カロリー輸液用点滴 (IVH) ラインをはじめとする点滴ライン類の長期留置によって起こるライン感染症は時に生命予後に関与する重要な合併症である。医療の進歩にともない、状態の悪い患者に対する治療が増え、点滴ライン類の数・期間が増加し、感染の機会・リスクも高まっている。心臓血管外科領域では IVH 以外にスワングアンツカテーテル、大動脈バルーンパンピングライン、左室補助装置ラインなどの長期にわたり留置するラインが数多く存在する。現在、このようなライン感染の治療・対策としては感染ラインの入れ替え、抗生剤の投与などが行われているが、感染ライン入れ替えは患者さんの大きな負担となる。また、感染に対する抵抗性が落ちており、抗生剤は効果を示さないことも多い。そのため、ライン感染では予防が重要な問題である。ライン感染の原因としていくつか報告されているが、そのひとつはライン挿入部よりの雑菌の侵入による。よって、この侵入を減らすことができればライン感染予防が可能となる。

塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor, 以下 bFGF) の組織再生・血管新生効果は単体でも発現するものの、効果が持続しないため一過性に過ぎない。生体吸収材料であるゼラチンを利用して徐放化した塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor, 以下 bFGF) を用いるとさまざまな病態下で組織再生や血管新生が起こることを示してきた。以上より、創部において徐放化 bFGF を用いて組織再生を促し、細菌侵入を防ぐことがライン感染予防につながると考えられ、研究を行った。

方法

皮下を貫通するライン留置では細菌侵入の定量的評価が困難であり、動物皮下に異物 (ダクロン繊維) を植え込み、一定期間後細菌を接種する細菌侵入モデルを用いた。まず、以前の方法を用いてゼラチン徐放シート作成し、その上へ、bFGF を 50 μ g 滴下し bFGF シートを作成した。実験動物には 54 匹のマウス (C57BL/6) を使用し、背中皮下にスペースを確保した。3 群に分け、A 群では 1cm 四方のダクロン繊維を留置した。B 群ではダクロン繊維に重ねて同じ大きさのゼラチンシートを、C 群ではダクロン繊維に重ねて bFGF シートを留置した。1 週間後、18 匹 (各群 6 匹) のマウスは安楽死させ、ダクロン周囲の組織を採取した。残りの 36 匹には埋め込んだダクロン繊維の直上の皮下に MRSA SR3637 株を 1×10^6 個接種し、接種 48 時間後にダクロン繊維を取り出し、ダクロン繊維中の MRSA の菌量を測定した。

結果

組織学的に C 群では皮膚とダクロン繊維の間にコラーゲンおよび血管の豊富な肉芽組織が観察された。この肉芽組織の面積および血管数は C 群で有意に多かった。また、ダクロン繊維中の MRSA 数は C 群のみ他群より有意に低下しており、約 10% という結果であった。

結論

以上より、bFGF 徐放シートにより有意に組織再生が起こり、かつダクロン繊維中の菌量が少ない、という結果であった。

このメカニズムとして徐放化 bFGF により異物（ダクロン繊維）周囲に有用な組織再生が起こり、この組織再生により接種された細菌が異物に侵入することを減らすことができたと考えられた。以上より、ライン刺入部周囲に徐放化 bFGF を投与することにより、組織再生・創部治癒を推進し感染予防が可能と考えられた。この方法は局所療法で全身への影響も少なく、重症患者さんに対しても使用可能と考えられ、臨床の場で非常に有効であると期待される。

論文審査の結果の要旨

点滴ライン類の長期留置によって起こるライン感染症は重要な合併症であり、その機会・リスクも高まっている。現在、このようなライン感染の治療・対策としては感染ラインの入れ替え、抗生剤の投与などが行われるが、負担が大きく、効果は少ない。そのため、予防が重要な問題である。ライン感染の原因のひとつはライン刺入部よりの雑菌の侵入である。

塩基性線維芽細胞増殖因子（basic fibroblast growth factor, 以下 bFGF）の組織再生・血管新生効果は単体でも発現するものの、効果が持続しないため十分ではない。生体吸収材料であるゼラチンを利用して徐放化した bFGF を用いて組織再生を促し、細菌侵入を防ぐことがライン感染予防につながると考えられ、研究を行った。

マウス背中皮下に、A 群ではダクロン繊維を、B 群ではダクロン繊維とゼラチンシートを、C 群ではダクロン繊維と bFGF 徐放シートを留置した。1 週間後 MRSA を接種し、48 時間後にダクロン繊維中の MRSA 菌量を測定した。

C 群で皮膚とダクロン繊維の間に血管の豊富な肉芽組織が観察された。また、ダクロン繊維中の MRSA 数は A、B 群と比較して約 10% に低下していた。

以上より、bFGF 徐放シートにより有意に組織再生が起こり、かつ異物へ侵入する菌量の減少を認めた。ライン刺入部周囲に徐放化 bFGF の投与により、組織再生・創部治癒を推進し感染予防が可能と考えられた。

以上の研究はライン感染の細菌侵入予防の解明に貢献し、ライン感染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 17 年 12 月 28 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。