

氏 名	おお 大 脇 久 敬
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2228 号
学位授与の日付	平 成 12 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 脳 統 御 医 学 系 専 攻
学位論文題目	Non-adhesive cyanoacrylate as an embolic material for endovascular neuro-surgery (脳神経血管内手術用 塞栓材料としての非接着性シアノアクリレートの開発)

論文調査委員 (主 査) 教 授 清 水 慶 彦 教 授 堤 定 美 教 授 橋 本 信 夫

論 文 内 容 の 要 旨

近年、脳神経血管内手術が、脳・脊髄血管病変の治療法として直達開頭手術に代わる、或いは併用される手術療法としての重要性を認められるようになって来た。血管内手術には大きく分けて脳動脈瘤や脳動静脈奇形に対する塞栓術と閉塞性血管障害の血行再建術がある。塞栓術に於いては、マイクロカテーテルを病変部位近くにまで進め、その中を通して塞栓材料を注入し病変部位を閉塞治療する。本研究では脳・脊髄動静脈奇形(AVM)等の治療に用いる新しい液体塞栓物質の開発を行った。これまでに、高分子材料を有機溶媒に溶かした液体や瞬間接着剤であるn-ブチル-2-シアノアクリレート(NBCA)等が液体塞栓材料として用いられてきた。しかし前者は有機溶媒の毒性が問題とされ、また後者はその強力な接着力の為、時にカテーテルと動脈との接着を惹き起こし、重篤な合併症を招く事もあった。上記の液体塞栓物質を用いた臨床経験から、新しく開発すべき液体塞栓物質は、1. 血液に接すると速やかに固化し、2. 血管壁傷害性が低く、3. 再開通を起こさない、この三つの重要な要件を満たす必要からシアノアクリレート(CA)系の化合物が適当であろうと思われた。問題点である接着力を低下させ、また生体毒性を低下させる為には大きな側鎖を有するCA系化合物が適当であると考えた。以上の要件を満たすCA系化合物としてイソステアリル-2-シアノアクリレート(ISCA)を依託合成した。CA単体ではX線透視下での視認性を持たない為、造影剤であるリピオドール、ISCAとNBCAの種々の比の混合物を作製し、混合物がヒト血漿と接した時の重合硬化速度、カテーテルと血管との接着力、混合物の粘性、硬化物が惹き起す生体組織反応、ウサギ腎動脈を用いた塞栓効果等の評価を行った。ISCA:リピオドール=1:1混合物の重合に要する時間は10秒弱であり、血流の速い血管病変に対応するには、より短い硬化時間が望まれるが、この問題はNBCAを添加する事で解決された。カテーテルと血管との接着力は、この硬化時間の短い、ISCA:NBCA:リピオドール=1:1:2混合液でも6.24 gf/cm²とNBCA:リピオドール=1:1の場合の1/20以下で、極めて弱かった。また粘度もISCA単体でも造影剤と同等で混合物ではより低くなり、カテーテルからの注入の支障とはならなかった。ISCAとNBCAをマウス皮下に注入し生体組織反応を比較した所、ISCA周囲への好中球浸潤はNBCA周囲に比して少なく、ISCAは従来臨床応用されてきたNBCAより生体毒性は低いと考えられた。先述のISCA:NBCA:リピオドール=1:1:2の混合液をウサギ腎動脈に注入した所、瞬時に硬化し血流が遮断され、液体塞栓剤として有効である事が確認された。塞栓術の翌日に回収した腎臓の組織を観察しても、腎門部から内腔1mm以下の血管に至るまで固化物で閉塞され、壊死性変化を既に呈しており、再開通の可能性は低いものと判断した。以上が本論文の要旨である。本論文で公表した結果に基づき、ISCA、NBCAとリピオドールの混合物は血管内手術用塞栓材として有望であると判断し、京都大学医学部付属病院並びに国立循環器病センターの倫理委員会へ臨床での使用の申請を行った所、臨床応用を許可された。これを受け国立循環器病センターに於いて既に7例の患者の硬膜動静脈瘻、脳動静脈奇形等の治療に供された。

論文審査の結果の要旨

近年、脳血管障害の治療に血管内手術が重要な役割を果たすようになってきた。脳脊髄動静脈奇形等の液体塞栓剤に *n*-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) が頻用されているが、強い接着性のため動脈と catheter の接着が生じ、重篤な合併症を招き得る。本研究では、大きな側鎖を持つ cyanoacrylate (CA) 系化合物が接着力を弱め、生体毒性も低下させると考え Isostearyl-2-cyanoacrylate (ISCA) を合成し、塞栓剤に求められる物性及び生体に於ける安全性と有用性を評価した。ISCA 単体では X 線下での視認性が無いため造影剤 Lipiodol を添加、更に硬化時間の調整のため NBCA を加えた種々の混合物を作製し、これらの硬化速度、catheter と血管間の接着力、粘度、硬化物の生体反応、兎腎動脈の塞栓効果等を調べた。ISCA と NBCA の等量混合での硬化時間は約 1 秒で、また、接着力は NBCA 単体の 1/20 未満であった。粘度は低く microcatheter から支障なく注入できた。マウス皮下注入に於ける ISCA 周囲の炎症細胞浸潤は NBCA より軽度であった。ISCA : NBCA : Lipiodol = 1 : 1 : 2 混合液の兎腎動脈注入により瞬時に血流は遮断され、翌日に採取した組織では腎門部～径 1 mm 以下の血管まで閉塞され、壊死像を呈していた。また、9 ヶ月後の腎門部の組織像では炎症反応は認めなかった。

以上のことから ISCA-NBCA-Lipiodol 混合液は脳血管内手術用液体塞栓剤として有用であることを明らかにした。

以上の研究は、血管内手術法の改良に貢献し、脳動静脈奇形等の治療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 12 年 2 月 8 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。