

氏名(本籍)	まつ まる ゆう じ (東京都) 松丸祐司		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 1,725 号		
学位授与年月日	平成 9 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	Application of thermosensitive polymers an new embolic material for intravascular neurosurgery (感熱性高分子の脳血管内手術用塞栓物質への応用)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	板 井 悠 二
副 査	筑波大学教授	工学博士	大 島 宣 雄
副 査	筑波大学教授	医学博士	白 石 博 康
副 査	筑波大学教授	医学博士	三 井 利 夫
副 査	筑波大学助教授	医学博士	轟 健

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

脳血管内手術用塞栓物質は本手技成否の要の一つであり、理想的物質は未だ開発されていない。感熱性高分子が一定温度以上で液相から固相に変化することに着目し、脳血管内手術用塞栓物質としての応用可能性を検討した。

(対象と方法)

N-イソプロピルアクリルアミド (NIPAM) 及びノルマルプロピルアクリルアミド (NPAM) を種々の割合で共重合させ、残存モノマー、有機溶媒除去のため透析及び限外濾過を行い、下限溶解温度 (LCST) 22.1度から 31.7度の 6 種類の感熱性高分子を得、以下の実験を行った。

(1) 血管内モデルによる至適 LCST の決定実験：塞栓物質としての至適 LCST を決定するため、37度の生理食塩水を還流している血管モデル内へ、カテーテルから感熱性高分子を注入し、析出状態をビデオに記録した。

(2) ウサギ腎動脈塞栓実験：ウサギ大腿動脈よりマイクロカテーテルを腎動脈に挿入し、LCST 26.4度の感熱性高分子10%水溶液を注入し、その前後で血管造影を施行した。

(3) 塞栓腎の組織学的検討：塞栓された腎臓を摘出し、温度低下による再溶解を防止するため、37度の恒温槽内でホルマリン固定後、組織標本を作成した。

(4) 急性毒性実験：NIPAM モノマーを31.25から1000mg/kgまで5群にわけ皮内に投与し、体重測定、採血、解剖をおこなった。感熱性高分子を250から2000mg/kgまで4群にわけ、同様の注入、測定をおこなった。

(結果)

(1) LCST が最も低い22.1度のものは、カテーテル内で析出してしまった。24.3度、26.4度のものは、ガラス管内で明らかに析出した。28.3度、29.3度、31.7度のものは、わずかしかな析出しなかった。

(2) カテーテルからの注入は容易で、血管造影上、腎動脈の閉塞が確認された。

(3) 組織像で、血管内に塞栓物質が確認され、かつ炎症所見を認めなかった。

(4) NIPAM モノマーでは1000mg/kgで6匹中4匹が、500mg/kgでは6匹中1匹が死亡した。感熱性高分子では

2000mg/kgまで投与したが、死亡はなく、異常所見も認められなかった。

(考察)

理想的な塞栓物質の条件は、液体、硬化までの時間が調節可能、固体化したときも柔軟、生体内で安定、無毒性、X線不透過、滅菌可能、再溶解が可能などである。現在用いられている諸物質は、接着性、有機溶媒の必要性、高粘度などの問題があり、理想的な塞栓物質とは言えない。

感熱性高分子は水溶液として使用可能で、有機溶媒を必要とせず、相変化が可逆性でありカテーテルから血管内に出ることにより温度が上昇し、相転移を生じて析出し血管を閉塞することが可能である。LCSTはモノマーの種類と共重合比により変化するため、LCSTを変えることにより析出、塞栓の程度を調節する事も可能である。血管内モデル実験で、至適とされたLCSTを有す共重合体を用いてウサギの腎動脈を塞栓したところ、取り扱いが容易で、血管造影上塞栓を確認できた。また組織学的にも炎症所見はなく、急性毒性も認められなかった。

今後臨床応用を目指すには、慢性毒性実験と、より脳血管塞栓に近い条件での塞栓実験が不可欠である。また単に塞栓物質としてだけでなく、この高分子に抗癌剤を結合したdrug delivery systemができれば、塞栓効果を併用した新しい悪性腫瘍に対するtargeting therapyに展開し得る。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はより好ましい脳血管内塞栓物質を求め、従来全く用いられていない感熱性高分子であるNIPAM-NPAM共重合体の利用を検討した。本剤は経カテーテル注入が容易で、なんらの有機溶媒を必要とせず、温度上昇で液相から固相へ変化し塞栓効果を生じ、かつ温度低下で液相に復し得る。急性毒性実験や腎動脈を用いての塞栓実験および組織学的検討を簡単に行っており、使用可能を示唆するデータを得ているものの、まだ検討は不十分である。今後臨床応用に至るまでは幾多のなすべきことがあるが、より理想に近いユニークな塞栓物質を見出し、臨床応用への可能性を示したことは、塞栓療法の重要性と発展性に鑑み高く評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。