

氏名（本籍）	釧持 明			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博甲第	9939	号	
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 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	人間総合科学研究科			
学位論文題目	新規ハイドロゲル製剤による膝液瘻予防効果の検討			
主査	筑波大学教授	博士（医学）	佐藤 幸夫	
副査	筑波大学講師	博士（医学）	加野 准子	
副査	筑波大学講師	博士（医学）	長谷川直之	
副査	筑波大学講師	博士（医学）	木村 友和	

論文の内容の要旨

釧持 明氏の博士学位論文は、新規ハイドロゲル製剤による膝液瘻予防効果を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

背景：

膝切除術後の膝液瘻は生命に関わる重篤な合併症であるが、これまでのところ確実に有効な予防法が存在しない。著者は膝液瘻予防法の開発は膝切除術後の合併症率の低下、死亡率の低下をもたらすとしている。

目的：

著者はこの研究の目的は、東京理科大学薬学研究科と共同開発したハイドロゲルシートが膝液瘻予防にどこまで寄与できるかを検証することとしている。

方法：

ポリビニルアルコール（PVA）の一種である Exceval® を凍結融解法でハイドロゲルシートに調製している。ラットの膝管および膝臓実質を切離し、膝液瘻を誘発した。膝液瘻発生部位にハイドロゲルシートを貼付した。48 時間後に腹水中の膝酵素値を測定した。比較対照物質として、膝切離部位の膝液瘻予防材として臨床で使用されているポリグリコール酸フェルトの Neoveil® と創傷被覆材として臨床で使用されているハイドロゲル製剤である VIEWGEL® を同様の条件下で比較したものである。

結果：

ハイドロゲルシートおよびその他の物質は 48 時間後も膝切離部位に接着し残存していた。肉眼的には、ハイドロゲルシートを貼付した群以外の群では膝周囲の脂肪織が膝液に傷害されたことを示す酸化的所見を呈しており、膝切離のみのコントロール群で特に顕著としている。病理組織学的検討では、膝切離部位近傍での炎症細胞数はハイドロゲルシートを貼付した群で低値であり、膝切離のみのコントロール群で高値であった。術後 48 時間でのコントロール群、Neoveil® 群、VIEWGEL® 群、ハイドロゲル群での腹水中のアミラーゼの値はそれぞれ 4992.4 ± 5355.7 IU/L、 1068.4 ± 269.1 IU/L、 730.2 ± 425.2 IU/L、

303.1±240.1 IU/Lであった。腹水中のリパーゼの値はそれぞれ2279.8±3395.2 IU/L、169.5±100.6 IU/L、90.4±71.0 IU/L、86.8±59.8 IU/Lであった。ハイドロゲル群では、腹水中のアミラーゼの値およびリパーゼの値は最も低値であったと報告している(p<0.05)。

考察：

近年、膵臓手術の合併症率は減少してはいるものの、他の手術と比較して高率であり、特に膵液瘻の発生率は高い。膵液瘻予防に広く用いられているのはフィブリン接着剤シーラントとポリグリコール酸不織布(Neoveil®)の組み合わせであるが、効果を検証したメタアナリシスでは有意な効果は報告されていない。既存の膵液瘻予防材料では膵液瘻の根絶は不可能であり、全く新しい概念での膵液瘻予防法が必要である。膵液瘻予防には膵臓の吻合部や切離面の完全密封が重要と考えられてきたが、実際は不可能であるため、可能な限り物理的閉鎖を行いつつ、それでも漏出してくる膵液を吸収して保持する物質が最良と考えた。著者は皮膚科学や眼科学の分野で既に使用され、安全性が確立されているポリビニルアルコールに着目し、ハイドロゲルシートを東京理科大学薬学研究科と共同開発した。

著者は、田中らの報告した方法を改良し、ラットの脾動静脈を温存しつつより安全性の高い方法で膵実質および脾管を切離して膵液瘻を来すラットモデルを作製した。膵液瘻ラットモデルを用いて、既存の医療材料であるVIEWGEL®、Neoveil®、ハイドロゲルシートをそれぞれ用いて膵液瘻予防効果を比較し、実際に腹水中の膵酵素値を測定し、ハイドロゲルシートで最も高い膵液瘻予防効果が認められたとしている。

脂肪細胞が膵液に暴露されると、細胞膜は障害されトリグリセリドが漏出し、石鹸のように脂肪細胞は白濁する。この過程を鹸化といい、臨床的に膵液瘻時の肉眼的所見として重要である。鹸化はコントロール群、VIEWGEL®群、Neoveil®群では観察されたが、ハイドロゲル群では観察されず、ハイドロゲル群では膵液瘻が予防されていることが示された。著者は炎症は膵液瘻の重要な因子であるが、膵切離部位近傍の炎症細胞数はハイドロゲル群で最も低値であり、局所の炎症も抑制できた。鹸化が発生せず、炎症細胞浸潤もわずかであることから、マクロおよびミクロの視点で膵液瘻の予防効果を明らかにした。

著者はハイドロゲルシートの特徴は、高い柔軟性、高い引張強度、低い弾力性、低い膨潤性であるが、特に低い膨潤性が有効であったと考察している。湿潤環境の腹腔内への留置で、過度に膨潤することなく形態を維持できたからである。膜透過性試験では、ハイドロゲルシートは組織から漏出した膵液を約24時間保持した。膵液中のアミラーゼの半減期は約120分である。ハイドロゲルシートが膵液を保持している間にアミラーゼの酵素活性は低下し、わずかに漏出したとしても周囲組織への影響は軽微であると考えられた。膵液瘻を予防する最良の方法は吻合部と膵切離面の完全密封であるとされてきたが、実際は不可能であり、これまで膵液瘻は根絶されなかった。本研究で開発したハイドロゲルシートは、膵切離部位を密封に近い状態を保ちつつ、僅かに漏出した膵液も保持することで周囲への影響を最小限に抑えるという効果が期待される。著者はこの効果が、これまでとは全く異なる新しい概念での膵液瘻予防法となると考えている。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は、生命に関わる重篤な合併症である膵切除術後の膵液瘻に対して、安全性が確立されているポリビニルアルコールに着目し、ハイドロゲルシートを東京理科大学薬学研究科と共同開発した。膵液瘻ラットモデルを用いて、既存の医療材料とハイドロゲルシートとの膵液瘻予防効果を比較し、ハイドロゲルシートで最も高い膵液瘻予防効果が認められたとしている。膨潤試験および膜透過性試験を通して、そのメカニズムを低い膨潤性と膵液の保持力であることを解明した。臨床上重要な問題となっている膵液瘻の防止に役立つ研究と評価され、今後の実用化が期待される。

令和3年1月12日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。