

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：若手研究(B)
研究期間：2006～2008
課題番号：18790921
研究課題名（和文） 生体吸収性高分子化合物を用いた肺癰修復剤の開発
研究課題名（英文） Usefulness of Polyvinyl Alcohol Preventing from Pneumothrax after the Puncture of Pleura

研究代表者
小島 博之 (KOJIMA HIROYUKI)
関西医科大学・医学部・助教
研究者番号 30368229

研究成果の概要：

生体吸収性を有する PVA を、経皮的針穿刺後の気胸防止を目的とした肺癰修復剤として生体に応用すべく、動物肺を用いた検討を加えた。その接着気密性、キレート形成能は、針穿刺後の瘻孔は閉鎖し得ることが期待されたが、高周波焼灼による肺癰に対しては不十分であった。生体吸収性及び抗原性については、問題は認められなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	1,400,000	0	1,400,000
平成 19 年度	1,700,000	0	1,700,000
平成 20 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	150,000	3,750,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：内科系・7215

キーワード：生体分子、肺癰修復

1. 研究開始当初の背景

わが国での部位別の癌死亡順位（国民衛生の動向 2003 年度版）では、肺癌は男性で1位、女性で2位となっており、死亡統計分類上非常に重要な位置を占めている。肺癌の診断を確実にするためには、腫瘍組織を一部とって病理診断すること（生検）が必要であり、気管支鏡または CT ガイド下経皮的肺生検が標準的に施行される。しかし後者は肺胸膜を生検針が貫くため、気胸が一定の頻度で発生することが欠点とされている。

一方、悪性肺腫瘍に対して経皮的肺生検と同様の手技で電極針を穿刺し熱凝固により腫瘍を壊死させる経皮的ラジオ波焼灼術が近年臨床応用され、低肺機能や再発症例等の外科的切除が不能な症例に抗腫瘍効果を発揮している。しかしこの場合も穿刺および穿刺針近傍の熱損傷により発生する遅延性難治性気胸の発生が問題となっており、これが本治療の適応の拡大を制限する要因のひとつになっている。

また、ひとたび気胸が発生すると、胸腔内にドレーンチューブ挿入を行って、脱気を行わなくてはならない。脱気処置は患者に苦痛を強いるだけでなく、胸腔内感染のリスクを増大させ、入院期間の延長を招く。

このような背景から CT ガイド下肺生検時および悪性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼術の経皮的針穿刺に伴う気胸発生を予防する必要性が指摘されている。

なお、外科手術時における体内臓器切離面の止血、閉鎖、被覆の目的でゲル状またはシート状の生体接着剤が使用されることがあるが、これらの製剤は殆どがヒトや動物の血液成分または生体内で非吸収性の素材を原料として製造されており、血液媒介の感染症や異物反応を惹起する可能性を否定できない。この問題の解決法は、非生物由来で生体吸収性の材料からなる人工生体接着剤を実用化することである。

2. 研究の目的

経皮的針穿刺後の気胸防止を目的とした Poly Vinyl Alcohol(PVA)を肺瘻修復剤として使用するために、その接着気密性、キレート形成能を検討すること、および貼付部位等の病理学的検討から、PVA の生体吸収性及び抗原性について動物肺を用いて評価することである。

3. 研究の方法

(1) PVA 組織被覆剤の体内での物性の推定
PVA の生体内での動態を推定するため、ブタ血清を用いて溶解特性を検討する。PVA 試料 1g を定量してブタ血清 10ml に混合し、溶液を連続攪拌して粒子が肉眼的に消失する時間を測定する。これを溶液温度が 30,40,50℃の三系列において測定し溶解曲線を作成する。

(2) 実験動物肺での被覆性能評価

食用ブタに全身麻酔下で気管内挿管を行う。いったん換気を停止し X 線透視下に、肺表面を穿刺針にて穿刺し肺瘻を作成する。実験 1 で選定された組成の PVA 試料を注入し肺換気を再開し、換気に伴う肺瘻、出血の防止効果を肉眼的に観察する。また気管支内チューブから陽圧を負荷し穿刺部からの空気漏れの生ずる圧力を測定する (Burst Pressure Test)。

一方、同様の手技を用いて X 線透視下にラジオ波焼灼用高周波プローブにて穿刺し、ラジオ波焼灼装置にて焼灼を開始し、焼灼による肺瘻を作成。焼灼終了後、PVA 試料を注入し換気に伴う肺瘻、出血の防止効果を肉眼的に観察する。また気管支内チューブから陽圧を負荷し穿刺部からの空気漏れの生ずる圧力を測定する (Burst Pressure Test)。

(3) 生体吸収性、抗原性の検討

PVA 注入後 1~3 か月の期間で動物を犠牲死させ肺、腎臓、肝臓を摘出しホルマリン固定する。PVA はホルムアルデヒドと反応し不溶性のホルマール化 PVA に変化すると考えられるため、臓器毎の残存 PVA を病理学的に検索し PVA の代謝、排泄経路を推定する。また肺においては適用局所の異物反応の有無を病理学的に検討する。

4. 研究成果

(1) PVA 組織被覆剤の体内での物性の推定
PVA の生体内での動態を推定するため、ブタ血清を用いて溶解特性を検討する。アセトアセチル化 PVA 試料 2 種類を 1 g 定量しブタ血清 10ml に混合し、溶液を連続攪拌して粒子が肉眼的に消失する時間を測定した。アセトアセチル化度 5.5%、及び 8.9%の試料共に、攪拌開始後約 2 分で粒子は肉眼的には消失しゼリー状に変化した。

(2) 実験動物肺での被覆性能評価

選定された組成の PVA 試料 2 種類を注入し肺換気を再開し、換気に伴う肺瘻、出血の防止効果を肉眼的に観察した。20G 穿刺針にて穿刺し肺瘻に対してはアセトアセチル化度 5.5%、及び 8.9%の試料共に 20 cmH

20の陽圧付加に対しても空気漏れや出血を生じなかったが、電気メスで焼灼して作製した肺癭に対しては空気漏れや出血の防止効果は認められず、肺癭修復効果は期待しえなかった。

(3) 生体吸収性、抗原性の検討

2か月後に犠牲死させ、肺を摘出し、PVA試料注入部局所の組織反応を病理学的に検討した。PVAの局所への残留はHE染色で評価し、凝血塊の局在は鉄染色で評価した。また、白血球共通抗原とCD68抗体による免疫組織学的染色を行い、炎症関連細胞の有無を評価した。アセトアセチル化度8.9mol%のPVA試料注入後2カ月のHE染色において、PVA粒子は局所には同定されず、鉄染色において、異常な鉄染色陽性の沈着物がみられた。これはヘモジデリン顆粒と考えられ、創傷治療2か月後で通常は認められず、鉄とキレート形成したPVAが、細胞成分との接触を一定期間阻害して、器質化反応を遅延させたものと推察された。また、アセトアセチル化度の低いPVA試料では、PVA粒子は同定されず、ヘモジデリン顆粒の沈着は軽度であった。前出の2種類のPVA注入部の連続切片において、白血球共通抗原およびCD68抗体はともに陰性であり、明らかな異物反応は認められなかった。しかしながら、生体吸収性については、PVAが分解されたのか、wash-outされたのかは不明であり、異物性においても、白血球、マクロファージ関連以外の異物反応については不明である。

以上より、生体吸収性高分子化合物であるPVAは、経皮的針生検時の肺癭修復剤として期待可能であると考えられた。その接着気密性、キレート形成能は、針穿刺後の瘻孔は閉鎖し得ることが期待されたが、高周波焼灼による肺癭に対しては不十分であった。穿刺針を通じてブタ肺に注入したPVA試料注入後の組織学的検討において、生体吸収性及び抗原性については、問題は認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

① Hiroyuki Kojima, High-flow priapism undergoing arterial embolization: Review of literature following American Urological Association guideline on the management of priapism, Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies, 2009; 18:1; p.1-5

[学会発表] (計3件)

① 小島博之、生体吸収性高分子化合物を用いた肺癭修復剤開発の試み、第9回RFA談話会、平成20年9月6日、ちばなホール

② 小島博之、動脈塞栓術により治療を行ったhigh flow priapismの1例、平成19年6月30日、関西医科大学付属枚方病院

③ 小島博之、有痛性転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法、第66回日本医学放射線学会総会、平成19年4月13日、パシフィコ横浜

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小島 博之 (KOJIMA HIROYUKI)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：30368229

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし