

学 位 論 文 題 名

A novel coating biomaterial for intracranial aneurysms :
Effects and safety in extra-and intracranial carotid artery

(脳動脈瘤に対する新しいコーティング生体材料：

頭蓋内および頭蓋外内頸動脈における効果と安全性に関する研究)

学位論文内容の要旨

【目的】脳動脈瘤の治療法として動脈瘤頸部クリッピング手技が現在臨床的にもっとも多く用いられ、かつ根治的な方法である。しかし動脈瘤の形状、大きさ、部位および母血管との関係などによっては、クリッピングが困難だったり、不完全にならざるおえないことがある。このような場合、血流の残存した動脈瘤壁の補強を目的として、本邦では、シアノアクリレートなどの接着剤とセルロース棉シートの組み合わせをあてがう手技(コーティング、ラッピング手技)が多く行われてきたが、その有用性や安全に関する基礎的研究や報告は少ない。さらに、臨床的にはこのような非吸収性素材を脳血管に用いることで、周囲組織への炎症性変化による遅発性の血管閉塞や肉芽腫形成などの合併症の発生も問題となっている。したがって、脳動脈瘤の補助的治療に用いる安全、有効な新たなコーティング材料の開発が急務とされてるのが現状である

従来もちいられてきたこれらの非吸収性素材に代わり、すでに臨床的に手術材料として使用されている、フィブリン糊と吸収性不織布であるポリグリコール酸フェルトの組み合わせに着目し、コーティング用生体材料としての有用性と安全性に関して、動物実験を行った。フィブリン糊とポリグリコール酸の組み合わせは、短期間では強い組織密着性を有しており、吸収性素材である特徴から、長期的には自己組織に置換されることが期待されるもので、本実験では主としてコーティング材料や血管壁に対する経時的な組織学的変化について、従来のコーティング材料との比較検討を行い、さらに頭蓋内脳脊髄液環境下での、本材料のコーティング素材としての安定性や周囲脳組織の影響についての組織学的検討をおこなった。

【方法】実験1:ウサギ(日本白ウサギ、2.46-2.94kg、雄)の頸動脈を静脈麻酔下に露出し、2mm 角の範囲で外膜を除去したのち、同部位にマトリックスメタプロテアーゼの一種であるエラスターゼを浸したゼラチンスポンジを5分間置き、弾性線維を破綻させる方法で実験的動脈瘤を作成した。実験群 A: コーティング処置なし (n=10)、B: セルロース綿とフィブリン糊 (n=9)、C: ポリグリコール酸フェルトとフィブリン糊 (n=12)、D: セルロース綿とフィブリン糊 (n=4) とし、B~D 群について、作成した動脈瘤に各材料をコーティング処置し閉創した。コーティング処置はフィブリンノーゲン液を浸したセルロース綿(実験群 B,D)またはポリグリコール酸フェルト(実験群 C)を、作成した動脈瘤壁に密着するように巻いた上にトロンビン液を滴下して行った。2、4、8および12週後に処置部を摘出し組織学的評価を行った。実験2:実験群 C について、イヌ(ビーグル、mean B.W.10.0kg、雄)を吸入麻酔下に開頭し、内頸動脈周囲の髄液槽にコーティング材料(ポリグリコール酸とフィブリン)を充填し閉創、覚醒させた。処置後8週(n=2)および16週(n=3)後に頭蓋内組織を全摘出しコー

ティング材料と周囲組織の組織学的評価を行った。以上すべての動物実験は、当学の動物実験に関する指針に則り行われた。

【結果】実験1:すべての実験群において、観察期間における死亡はなく、感染を示唆する所見を呈した個体はなかった。また動脈瘤の破裂はなかった。実験群 A では、2週後の摘出標本すべてにおいてエラストーゼ処置を施した部分の局所的な、弾性板の伸展、断裂が認められ、4週後には一部紡錘状の動脈瘤様の膨隆、拡張が認められた。8週後は中膜および外膜内に膠原線維の増生が認められた。実験群 C では、2～8週の期間では、コーティング材料は動脈壁に強固に密着していた。また、動脈瘤周囲での結合組織の増生が経時的に顕著となり、一時的な反応性の血管内膜の肥厚が認められるものの、12 週後にはコーティング材料は完全に自己結合組織に置換され、内膜の肥厚も消失していた。実験群 B および D ではすべての観察期間をとおして、動脈壁とコーティング材料の密着性は不良であり、セルロース綿の残存がみとめられ、結合組織の増生も C 群にくらべ少なかった。また、特に D 群において血管内膜の肥厚が全周性に顕著なものとなり、12週後においても肥厚が続いていた。実験2: 処置後8週においても内頸動脈周囲の脳脊髄液環境下において、コーティング材料は安定に存在していた。16週後には材料は吸収され、周囲の脳組織、内頸動脈、視神経などに組織学的変化はきたさなかった。また処置部から離れた部位の脳組織や軟膜などに変化はきたさなかった。

【考察】

吸収性生体材料であるポリグリコール酸フェルトとフィブリン糊の組み合わせは、動脈壁に対し、組織学的に強固な密着性が認められ、また動脈瘤周囲において経時的に自己の結合組織に置き換わることによりコーティング材料としての効果を発揮するという点で、セルロース綿などの非吸収性材料をもちいた従来のコーティング材料とは異なる特徴を有すると考えられた。現在まで吸収性材料を動脈瘤に対するコーティング材料として用いた実験的報告はあるものの、コーティング材料および、動脈などの周囲組織の経時的な変化を、動物実験により詳細に検討した研究はない。

また、本材料の吸収過程で一過性の局所的な血管内膜の肥厚が認められるが、材料周囲の炎症所見が消退する12週には、内膜の肥厚も消失した。この結果から、従来の非吸収性材料を用いた場合の問題点であった長期の異物反応の結果生じるとされる遅発性の血管閉塞や肉芽腫形成などの合併症の発生の危険は少ないと推察された。また、脳脊髄液環境においても、本材料が安定に存在しており、処置部周囲および遠隔部の正常組織に対する影響や毒性も少ないことが組織学的に示された。実験により本材料は、頭蓋内動脈瘤に対して、組織学的に安全、有効に用いられると考えられたが、本手技の臨床的な目的である動脈瘤の破裂予防効果に関しては、脳動脈瘤との組織的類似性のより高い動脈瘤モデルを用いた、長期の観察実験が必要と考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 和 則

副 査 教 授 岩 崎 喜 信

副 査 教 授 松 居 喜 郎

学 位 論 文 題 名

A novel coating biomaterial for intracranial aneurysms : Effects and safety in extra-and intracranial carotid artery

(脳動脈瘤に対する新しいコーティング生体材料：

頭蓋内および頭蓋外内頸動脈における効果と安全性に関する研究)

脳動脈瘤治療の際頻用されるコーティング材料についての有用性や安全性に対する実験的報告は極めて少ないのが現状であり、従来から臨床上問題点の多い非吸収性材料にかわる、新たな吸収性生体材料によるコーティング方法について実験検討を行った。実験1：ウサギ頸動脈にエラストマーゼを用させ、弾性線維を破綻させる方法で、脳動脈瘤と組織的類似性の高い実験的動脈瘤を作成した。動脈瘤作成のみをコントロール群 (n=10)とし、臨床的に用いられているセルロースコットンとシアノアクリレートとの組み合わせ(n=9)、セルロースコットンとフィブリン糊 (n=4)、および今回考案したポリグリコール酸フェルト(PGA フェルト)とフィブリン糊 (n=12)の各々を用いて、動脈瘤にコーティング処置を施し、2週から12週までの観察期間において処置部を摘出し、組織学的評価を行った。組織学的評価の結果、母血管の内膜肥厚や炎症細胞浸潤については、非吸収性のコットンを用いた群では、内膜の肥厚と炎症細胞浸潤が著明でかつ遷延していることが明らかとなり、一方吸収性材料のPGA フェルトを用いた群は8週をピークに同様の組織学的変化は軽快していた。また、コーティング材料の残存と自己結合組織の増生の程度は、非吸収性材料のコットンを用いた群で材料の残存が認められており、結合組織増生は少なかった。PGA フェルト群は、材料が吸収される8週前後の過程で、動脈瘤周囲で自己組織に置き換わっていくことが組織学的に証明された。実験2：イヌを麻酔下に開頭し、内頸動脈周囲の髄液槽に、PGA フェルトとフィブリンを充填し閉創した。処置後8週(n=2)および16週(n=3)後に頭蓋内組織を全摘出しコーティング材料と周囲組織の組織学的評価を行った。結果は、処置後8週においても内頸動脈周囲の脳脊髄液環境下において、コーティング材料は安定に存在していた。16週後には材料は吸収され、結合組織に置き換わっていた。脳組織、動脈、視神経および遠隔部頭蓋内組織に変化はきたさなかった。

PGA フェルトとフィブリンの組み合わせは、動脈壁に対し、組織学的に強固な密着性が認められ、また動脈瘤周囲において経時的に自己の結合組織に置き換わるによりコーティング材料としての効果を発揮するという点において、コットンなどの非吸収性材料をもちいた従来のコーティング材料とは異なる特徴を有すると考えられた。この結果から、従来の非吸収性材料を用いた場合の問題点であった遅発性の血管閉塞などの合併症の発生の危険は少ないと推察された。また、脳脊髄液環境においても、本材料が安定に存在しており、自己の結合組織が導引されることが今回の実験ではじめて証明された。また、正常組織に対する影響はないことが組織学的に示された。

これまでコーティング材料および、動脈などの周囲組織の経時的な変化について、動物実験により詳細に検討した報告はなく、意義のある研究と考えられた。本研究によりPGA フェルトとフィブリンの組み

合わせは、脳動脈瘤に対して安全、有効に用いられると考えられ、今後脳動脈瘤の外科治療に大きく寄与する可能性があるものと考えられた。

口頭発表にあたり、副査の松居教授から、臨床的には本実験材料で動脈瘤の根治が可能であるか、コーティング材料が自己の結合組織に置換された後の長期経過についての質問があった。同じく副査の岩崎教授から、他の動脈瘤モデルとの相違点、本材料を臨床応用した場合の注意点、などの質問があった。また、岩崎教授は、コーティング材料の開発と臨床応用は、脳動脈瘤治療上必須でありかつ急務である点から、本論文の意義を強調された。主査の安田教授からは、誘導された結合組織の強度を含めたメカニカルな性質についての検討の有無、組織学的な強度に言及できる所見の有無、増生した結合組織の頭蓋内における問題点、脳動脈瘤に対するコーティングに必要な特性、誘導されたコラーゲンのサブタイプの検討の有無、PGA 以外の材料、などについての質問があった。申請者はこれらの質問に対しておおむね適切な回答をおこなった。

この論文は、これまで基礎実験が極めて少ない脳動脈瘤にたいする吸収性コーティング材料についての詳細かつ経時的な組織学的評価を行い、生体内での有用性と安全性をはじめて証明した点で優れており、臨床応用の際に重要な実験的根拠となりうるもので、大変意義のある研究である。今後、本検討材料を用いた臨床応用が期待されると同時に、更なる基礎研究により、本材料の物理的特性や、長期にわたる組織学的変化および動脈瘤破裂予防効果などの検討が必要と考えられる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。