

# 荒木政人 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Development of new biodegradable hydrogel glue for preventing alveolar air leakage

術後肺胞瘻予防のための新しい生体内分解性接着剤の開発

荒木政人、田尾裕之、中島直喜、須賀井一、  
佐藤寿彦、玄 丞侏、永安 武、中村達雄

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery;134(5):1241-1248:2007

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：永安 武教授)

## 緒 言

術後肺胞瘻は呼吸器外科における最も頻度の高い合併症であり、さまざまな接着剤が肺胞瘻を防ぐために用いられている。これらの中で、フィブリン糊が現在最も汎用されているが、接着力が弱く十分な閉鎖効果を示さないこと、生体由来材料を用いているため感染の可能性が否定できないことなどの問題点を有している。今回我々は、京都大学再生医科学研究所シミュレーション医工学領域と共同で新しい生体内分解性接着剤(New-glue)を開発した。ビーグル犬を用い、その肺瘻閉鎖効果・生体内分解性・組織毒性などに関する評価を行い、臨床応用に向けた実現可能性について考察した。

## 材料と方法

### 【生体内分解性接着剤の作成】

New-glue は2種類の水溶液を混合することにより作成されるハイドロゲル状の接着剤である。A液は20%アルデヒド化デキストラン水溶液(分子量75000)。B液は10% $\epsilon$ ポリリジン水溶液(分子量4000)で、2%無水コハク酸を含有している。2液はDual syringeの先端で混合することにより、シッフ塩基結合を生じゲル化が開始される。ゲル化開始時間を10秒、終了時間を60秒、in vitroでは約1ヶ月で分解されるように調合した。

### 【実験方法】

20頭のビーグル成犬用いて、現在汎用されているFibrin-glueとの肺瘻閉鎖効果、生体内分解性、組織毒性に関する比較実験を行った。

分離肺換気麻酔下に右第 5 肋間にて開胸し、右上葉に  $3 \times 3 \text{cm}^2$  の均一な胸膜肺実質欠損モデルを作成。左片肺換気下に、New-glue 群 ( $n=7$ ) は擦りこみ後 2 分で、Fibrin-glue 群 ( $n=7$ ) は擦り込みスプレー法後 5 分で、Leak test を行った。Leak test の際に、気泡が出現した時点の気道内圧を Burst Pressure とした。

生体内分解性・組織毒性評価のために、直径 15mm の新たな胸膜肺実質欠損モデル ( $n=6$ ) を作成。各群の糊を塗布し、術後 1 時間、2 週、1、2、3、6 ヶ月後に犠牲死せしめ評価を行った。

## 結 果

糊塗布前の Burst pressure は、New-glue 群  $7.7 \pm 0.9 \text{cmH}_2\text{O}$ 、Fibrin-glue 群  $8.1 \pm 0.7 \text{cmH}_2\text{O}$  であった ( $P=0.82$ )。糊塗布後の Burst pressure は New-glue 群  $38.4 \pm 4.6 \text{cmH}_2\text{O}$ 、Fibrin-glue 群  $32.1 \pm 4.5 \text{cmH}_2\text{O}$  で、有意差をもって肺瘻閉鎖効果を認めた ( $P=0.02$ )。また、New-glue 群は針穴状に漏れるのに対して、Fibrin-glue 群は肺の伸展に伴い全体が剥がれ、大量の気漏を呈する傾向にあった。

肉眼的には開胸肋間への癒着以外、塗布材料によると思われる癒着や感染は認めなかった。術後 2 週目には、New-glue はメイラード反応により茶色化し、1 層の薄い膜にて覆われていた。術後 3 ヶ月までに約 90% が消失したが、6 ヶ月で僅かに散在した糊を認めた。一方 Fibrin-glue は、術後 2 週目に欠損部中央に残存した糊が認められたが、4 週目では肉眼的に残存を確認できなかった。

組織学的には、New-glue は塗布後 1 時間で肺実質に  $400 \mu\text{m}$  まで浸透していた。2 週目には異物巨細胞やリンパ球浸潤などを周囲に伴い、1 層の中皮細胞で覆われていた。4 週目には厚い線維性組織で覆われ、周囲の炎症反応は軽度であった。3 ヶ月以降、炎症反応はほとんど見られなかったが、6 ヶ月目でも糊の僅かな残存を認めた。一方、Fibrin-glue は塗布後 1 時間で肺実質に  $300 \mu\text{m}$  まで浸透していた。術後 2 週目に厚い線維性組織で覆われ、4 週目では組織学的に完全に消失し、欠損部の線維性変化のみが認められた。

## 考 察

術後肺胞瘻を防ぐためには、30-40  $\text{cmH}_2\text{O}$  の気道内圧に耐えうる強度、膨張収縮を繰り返す肺に対応できる柔軟性、強い接着力が必要である。また、感染に強く、毒性が少なく、生体内で分解吸収されるような材料が理想的である。今回開発した接着剤は、血液由来材料を用いていないこと、調整の時間が必要無いこと、約 1.5 倍まで広がる柔軟性を有し、Fibrin-glue の 4 倍の接着力があること、細胞毒性が少ないことなどの肺瘻閉鎖に理想的な特徴を有しており、臨床応用を目指すに適した材料であった。

広範な胸膜肺実質欠損モデルにおいて、現在単独使用で最も効果があるとされる Fibrin-glue の擦り込みスプレー法を上回る肺瘻閉鎖効果を認めた。また針穴状に気漏を呈するため、仮に気漏を生じても胸腔ドレーンの留置期間を短縮させることができるとと思われる。組織学的には Fibrin-glue よりも分解性が遅く、早期の炎症反応を認めたが、軽度で限局しており、肺組織への影響なく治癒した。New-glue は術後肺胞瘻予防に Fibrin-glue に代わる新たな材料と成り得る可能性がある。