

審査の結果の要旨

氏名 藤城光弘

本研究は、消化器腫瘍に対する内視鏡的粘膜切除術の際に、合併症軽減に非常に重要な役割を演じている各種局注剤についての隆起形成・保持能、および、組織傷害性の比較検討、さらに、臨床使用経験上、有用と考えられるヒアルロン酸 (HA) 溶液の新たな改良の可能性を探索するための検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 切除臓器を用いて、臨床使用されている各種局注剤 (生理食塩液 (0.9%NaCl 液)、高張食塩液 (3.8%NaCl 液)、高張ブドウ糖液 (20%、50%ブドウ糖液)、グリセリン製剤 (GLY) (グリセオール[®]、中外製薬)、2 種類の HA 溶液 (0.5% 800 KDa HA 溶液、0.25% 1900 KDa HA 溶液 (いずれも 1%HA 製剤 (アルツ[®]、科研、もしくは、スベニール[®]、中外製薬) と生理食塩液を混合して作製)) の隆起形成・保持能を検討した結果、2 種類の HA 溶液がほぼ同様の隆起形成・保持能を示し他の局注剤に比し明らかに良好であること、高張液間の比較では、GLY において初期の隆起形成が良好な傾向にあることが示された。
2. 生体ミニブタを用いて、前述の各種局注剤および各種濃度のブドウ糖液における隆起形成・保持能、組織傷害性を検討した結果、隆起形成・保持能では、2 種類の HA 溶液が他の局注剤に比較し良好であることが明らかとなった。組織傷害性の検討においては、生理食塩液、5%ブドウ糖液、GLY、2 種類の HA 溶液の組織傷害性が認められなかった一方で、20%以上の濃度のブドウ糖液、3.8%NaCl 液では、傷害性が認められ、組織傷害性が許容されるブドウ糖液の濃度は、15%ブドウ糖液であることが示された。

[別紙 2]

3. 有用性が確認された HA 溶液の新たな改良を目的に、2 種類の 1%HA 製剤 (800 KDa HA および 1900 KDa HA) を用いて、分子量とその混合液の違いが複素弾性率 (粘弾性) に与える影響を検討したところ、分子量の違いによる検討では、0.5% 1900 KDa HA 溶液と 1% 800 KDa HA 溶液、および、0.25% 1900 KDa HA 溶液と 0.5% 800 KDa HA 溶液がほぼ同等の粘弾性を示すこと、また、混合液の違いによる検討では、含糖溶液 (5%ブドウ糖液、20%ブドウ糖液、GLY) で食塩液 (生理食塩液、3.8%NaCl 液) より粘弾性が向上することが示された。特に、20%ブドウ糖液を用いることにより粘弾性は著しく向上し、20%ブドウ糖液で作製した 0.125% 1900 KDa HA 溶液と生理食塩液で作製した 0.25% 1900 KDa HA 溶液 (通常臨床使用溶液) がほぼ同等の粘弾性を示すことが示された。

4. 粘弾性の向上が隆起形成・保持能の向上を意味するか否かを検討するため、切除臓器を用いた各種 HA 溶液の隆起形成・保持能の検討を行ったところ、粘弾性の向上がみられた 20%ブドウ糖液および GLY で作製した 0.125% 1900 KDa HA 溶液では、生理食塩液で作製した 0.25% 1900 KDa HA 溶液と遜色ない隆起形成・保持能を有することが示された。

5. 生体ミニブタを用いた各種 HA 溶液の隆起形成・保持能、組織傷害性を検討したところ、20%ブドウ糖液および GLY で作製した 0.125% 1900 KDa HA 溶液では局注後 30 分経過しても良好な隆起は保持され、また、内視鏡的にも組織学的にも明らかな組織傷害性が認められないことが示された。

以上、本論文は、臨床使用されているにも関わらず、いままで十分検討がなされていなかった、各種局注剤の隆起形成・保持能および組織傷害性の違いを明らかにし、さらに、臨床上有用と考えられる HA を用いた新規局注剤の開発・改良の可能性を明らかにした。本研究は、内視鏡治療学の発展および新たな内視鏡治療の確立において多大な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。