

氏 名 高木 海

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第 905

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 3 年 3 月 9 日

学 位 論 文 題 目 Fat tissue as an embolic material changes the embolization time in a size-dependent manner: A basic investigation using rabbits

(塞栓物質としての脂肪組織は、サイズに依存して塞栓時間が変化する：ウサギを使用した基礎的研究)

審 査 委 員 主査 教授 三浦 克之

副査 教授 西 英一郎

副査 教授 古庄 義雄

論文内容要旨

※整理番号	914	(ふりがな) 氏名	たかき かい 高木 海
学位論文題目	Fat tissue as an embolic material changes the embolization time in a size-dependent manner: A basic investigation using rabbits (塞栓物質としての脂肪組織は、サイズに依存して塞栓時間が変化する：ウサギを使用した基礎的研究)		
<p>【目的】塞栓物質としての脂肪組織の有用性と、脂肪組織のサイズによって塞栓形成時間が変化するかどうかを評価すること。</p> <p>【方法】16匹のウサギを使用し、それぞれのウサギの鼠径部の皮下脂肪組織を摘出し、以下のように裁断した。(i)脂肪組織を2mm角に裁断した(Group 1)。(ii)2mm角に裁断した脂肪組織を5mlのシリンジに入れ、ポンピング法を用いて、細かく裁断した(Group 2)。ポンピング法とは、二つのシリンジを三方活栓に接続し、三方活栓を通して交互にシリンジを行き来させることで裁断する方法である。ポンピングは20回サイクル行った。左右どちらかの鼠径部のカットダウンを行い、外腸骨動脈に4Fr. シースを挿入し、そこから4Fr. コブラ型カテーテルを動脈内に挿入した。右または左腎動脈をカテーテルで選択し、裁断した2種類の脂肪組織のいずれかを動脈が描出されなくなるまで投与した。塞栓1日後または7日後に腎動脈の造影を行い、再開通した血管の割合を評価した。画像の解析にはImageJを用いた。再開通率に有意差があるのかを調べるために、SSPSを用いてt検定を行った。</p> <p>【結果】2mm角の脂肪組織(Group 1)のサイズの平均値は、1.95 ± 0.40 mm、ポンピング法で裁断した脂肪組織(Group 2)のサイズは、$1-139 \mu\text{m}$ ($13.0 \pm 14.1 \mu\text{m}$)であった。Group 1では、塞栓1日後および7日後の再開通率は、それぞれ$4.0 \pm 5.5\%$と$29.9 \pm 6.9\%$で、これらに間に優位差を認めた($p < 0.01$)。Group 2では、塞栓1日後および7日後の再開通率は$59.9 \pm 9.9\%$および$74.3 \pm 26.0\%$で、これらには有意差は認めなかった。塞栓1日後の再開通率では、Group 1とGroup 2との間で有意差を認めた($p < 0.01$)。同様に塞栓7日後の再開通率では、Group 1とGroup 2との間で有意差を認めた($p < 0.05$)。塞栓後に取り出した腎臓の肉眼所見では、Group 1では全体的に変色しており、Group 2では、まだらな変色を認めた。肉眼所見の変色していた領域に一致して、病理像で壊死が生じていることを確認した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】この研究の結果から、脂肪組織が塞栓物質として使用できる可能性があること、脂肪組織のサイズによって塞栓形成時間が増加する可能性を示した。ポンピング法を用いて脂肪組織を裁断する方法は簡単ではあるが、脂肪組織のサイズのばらつきが大きく、約半数が $10\mu\text{m}$ 以下であった。腎臓の毛細血管径は $10\mu\text{m}$ 程度のため、 $10\mu\text{m}$ 未満の脂肪組織は、毛細血管を通過するので、塞栓形成に影響しないと予測される。 $10\mu\text{m}$ 未満の脂肪組織を除去した場合、グループ2の平均サイズは $20.7\pm 16.4\mu\text{m}$ であり、これらが実際の塞栓効果を有するものと考えられる。

腎動脈は終末動脈であるため、腎動脈閉塞後に一定期間で腎壊死が生じる。Group 1では、血管造影および病理学的所見により、 2mm 角の脂肪組織が主に分節動脈を塞栓しており、再灌流は認めなかったため、塞栓効果は1日以上続いたと考えられる。またほとんどの動脈が7日後も塞栓されていた。対照的に、Group 2では、塞栓1日後の再灌流率が約60%、塞栓7日後の再灌流率が約75%であった。病理組織では、腎臓の末梢に軽度の壊死を認めたことから、壊死が完成する前にほとんど再開通が生じたと考えられる。動脈閉塞による腎壊死は約4時間後に完成すると考えられており、ポンピング法で裁断した脂肪組織は塞栓約4時間後までに溶解したのと考えられる。以上のことから、 2mm 角の脂肪組織は永続的な塞栓効果を有しており、ポンピング法で裁断された脂肪組織は一時的な塞栓効果を有する可能性がある。

ゼラチンスポンジ、金属コイル、NBCA (n-butyl-2-cyanoacrylate)などの塞栓物質は、発展途上国だけでなく、状況によっては先進国でもすぐに使用できない場合がある。皮下脂肪組織は、小さな皮膚切開を介して採取することで、いつでも利用することができる。私たちの実験結果では、 2mm 角の脂肪組織は出血などの近位血管病変に適していると推測され、一方ポンピング法で裁断した脂肪組織は一時的な塞栓形成に効果的と考えられる。

この研究にはいくつかの限界があるが、第1に症例数が少ないこと、第2にH&E染色により脂肪組織が溶解したため、動脈内に貯留する脂肪組織が観察できなかったこと、第3に腫瘍、血管病変、および出血に対する脂肪組織塞栓術の効果は不確かなことである。したがって、これらの問題を解決するためにも、さらなる実験を行う必要があると考える。

【結論】脂肪組織は塞栓物質として使用でき、塞栓物質としての脂肪組織はサイズによって塞栓形成時間を変化させる可能性を示した。特に、ポンピング法を用いて作成した脂肪組織は、一時的な塞栓物質として機能する可能性がある。

別紙様式9 (課程博士・論文博士共用)

博士論文審査の結果の要旨

整理番号	914	氏名	高木 海
論文審査委員			
<p>(博士論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文では、塞栓物質としての脂肪組織の有用性と脂肪組織のサイズによって塞栓形成時間が変化するかどうかを評価するため、16匹のウサギを使用した実験を行った。脂肪組織を2mm角に裁断したGroup 1、2mm角に裁断した脂肪組織をポンピング法を用いて細かく裁断したGroup 2を設定し、右または左腎動脈に裁断した2種類の脂肪組織のいずれかを投与し、塞栓1日後または7日後に造影を行い再開通した血管の割合を評価した。その結果、以下の結果を得た。</p> <p>1) Group 1では、塞栓1日後および7日後の再開通率は、それぞれ$4.0 \pm 5.5\%$と$29.9 \pm 6.9\%$で、これらの間に有意差を認めた。</p> <p>2) Group 2では、塞栓1日後および7日後の再開通率は$59.9 \pm 9.9\%$および$74.3 \pm 26.0\%$で、これらの間には有意差は認めなかった。</p> <p>3) 塞栓1日後の再開通率では、Group 1とGroup 2との間で有意差を認めた。同様に塞栓7日後の再開通率では、Group 1とGroup 2との間で有意差を認めた。</p> <p>本論文は、脂肪組織が塞栓物質として使用でき、塞栓物質としての脂肪組織はサイズによって塞栓形成時間を変化する可能性を示すという新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(2021年1月26日)</p>			