

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 尾島 健一郎

2 論文題目

ウサギ尿道狭窄症モデルを用いた尿道拡張術後の再狭窄予防に関する研究

3 論文の内容の要旨（博士：2,000字程度）

（1）背景と目的

尿道狭窄症は、骨盤部や会陰部の外傷、経尿道的操作、感染症などの要因により尿道内腔が損傷し、その修復過程で尿道内腔が徐々に癒痕化、狭小化する疾患で、排尿障害や尿路感染症などを引き起こす。開放手術により再建する尿道形成術の成功率は、尿道内腔を切開、拡張する経尿道的処置に比べて格段に高い。その一方で、尿道形成術は難易度が高いため普及が進まず、経尿道的処置は簡便で低侵襲であるため広く普及しているという現状がある。臨床上の問題として、経尿道的処置後の再狭窄率が高いことに加え、適応が十分に検討されずに経尿道的処置が選択されていることが挙げられる。その結果、尿道狭窄症の複雑化を招き、根本的解決となる尿道形成術の手術成績を低下させる原因となっている。このような本邦の現状をふまえると、経尿道的処置後の再狭窄を予防する手段を開発することが患者の利益に資すると考えられる。再狭窄予防には、尿道

組織の再癒痕化が進む前に上皮組織再生を促進させ、尿道粘膜下組織の再構築を正常に誘導することが必要である。経尿道的処置後の複雑な形状をした尿道内創部に液体状で浸透させ、何らかの方法により組織密着性と残存性を高める創傷治癒促進材が求められる。本研究では、ウサギ尿道狭窄症モデルを確立した上で、これまでに我々の研究グループが開発した可視光照射によってオンデマンドにハイドロゲルを形成できる光硬化性創傷被覆材を用い、経尿道的処置後の再狭窄を予防することを目的とした。

(2) 方法

Pentamethylcyclopentadienyl triphenylphosphine ruthenium chloride (Advanced BioMatrix, Carlsbad, CA, USA) および sodium persulfate (Advanced BioMatrix) を、37.4mg/mL および 119mg/mL の濃度となるように、各々37°Cでリン酸緩衝液 (pH7.4) に溶解させた。37°Cに保った10wt%ブタ皮膚由来のゼラチン水溶液

(beMatrix®; Nitta Gelatin, Osaka, Japan) 1mLに対して、先に用意したそれぞれの溶液を20 μ Lずつ混合した。この混合溶液に、波長455 nmのLED光を照射することで、光硬化性ゼラチンハイドロゲルが得られる。ゼラチン溶液や光重合開始剤の濃度、可視光照射強度について種々の条件設定を行い、ハイドロゲルが形成されるまでの時間とその硬さを粘性・弾性試験機を用いて調べた。

10羽のオスの日本白色種ウサギを用いて尿道狭窄症モデルを作製した。尿道内腔に電気メス装置のボール型電極を挿入し、透視下で坐骨末端部の高さに合わせて電気凝固(10W、25秒間)を施した。1か月経過後、尿道造影および尿道内視鏡観察を行い、電気凝固部で

尿道狭窄が形成されているかを確認した。狭窄部を拡張した後、拡張部に光硬化性創傷被覆材を施した光硬化性創傷被覆材群と、拡張のみを施したコントロール群に5羽ずつランダムに振り分けた。尿道拡張処置後、2か月が経過した時点で尿道造影、内視鏡観察を行い、尿道を摘出して病理学的評価を行った。

(3) 結 果

先の条件で作製した溶液に波長455 nmの可視光を30mW/cm²の強度で照射すると、その直後からゲル化が始まり、4秒程度で十分な硬さを有するハイドロゲルが形成されることを確認した。また、予備的な実験において、この光硬化性創傷被覆材は投与後4日間ほど尿道内腔に留まることが確認された。

対象となったウサギ10羽全例において、10Fr径の内視鏡が通過しない有意な尿道狭窄が形成された。尿道造影結果を元に尿道内径比（最狭小部の尿道径 (mm) / 正常部の尿道径 (mm) × 100 (%)）を算出した。拡張処置直前の尿道内径比は両群間に有意な差はなかった

($p=0.40$)。拡張後の尿道内径比は、光硬化性創傷被覆材群（平均値65.5%）においてコントロール群（平均値27.3%）に比べ有意な差をもって大きくなった ($p=0.03$)。内視鏡（10Fr径）が通過するか否かをもって再狭窄の有無を評価した。コントロール群では5羽中4羽で再狭窄がみられたが、光硬化性創傷被覆材群では全例で再狭窄がみられなかった ($p=0.04$)。尿道内腔が最も狭い部分で横断的に組織切片を作製し、HE染色とMasson's trichrome染色を施して尿道上皮長と癒痕化した海綿体の割合を評価した。尿道上皮長は、コントロール群（平均値6.6mm）と比較し光硬化性創傷被覆材群

(平均値 14.0mm) で長い傾向がみられた ($p=0.06$)。癒痕化した海綿体の割合は光硬化性創傷被覆材群 (平均値 46.3%) とコントロール群 (平均値 46.7%) で有意な差はなかった ($p=0.92$)。ボール型電極による電気凝固の影響が尿道にとどまらず陰茎海綿体にまで及んでいた様子が観察された。

(4) 考 察

実験で用いたウサギ尿道狭窄症モデルは、再現性が高く、長期間の観察が可能であり、ヒトの尿道狭窄症の治療経過を模したモデルであったと考える。新規に開発した光硬化性創傷被覆材は、可視光を短時間照射するだけで十分な強度を伴ってゲル化し、尿道拡張後の不整な創面にフィットさせることができた。光硬化性創傷被覆材を用いることで、経尿道的処置が本来適応とならない陰茎海綿体まで影響が及ぶような重度の尿道狭窄症についても、経尿道的処置後の再狭窄が予防される可能性が示唆された。

(5) 結 論

尿道狭窄症に対する経尿道的処置後に、新規に開発した光硬化性創傷被覆材を用いることにより再狭窄が予防できる可能性を示した。

4 キーワード

尿道狭窄症、再狭窄予防、創傷治癒、ゼラチン、光硬化性ハイドロゲル