

令和元年6月4日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10426

研究課題名(和文) 新規マグネシウム合金を用いた自動縫合器に搭載可能な吸収性ステープルの研究開発

研究課題名(英文) Development of surgical stapler made by bio-absorbable Mg alloy

研究代表者

福本 巧 (Fukumoto, Takumi)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：70379402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：腹腔鏡手術等で多用される自動縫合器のステープル(ST)は、チタン合金製で感染の原因や画像診断の妨げとなる。その解決のためマグネシウム合金製の生体吸収性STの開発を目指した。工学研究科の研究者と連携しSTの提供を受けた。当該STを装填した既存の自動縫合器にてビーグル犬の胃部分切除術(胃の大弯側1/4程度を切離)を行った。一般状態、体重、血液学的・血液生化学的検査を経時的に評価し、打込後2週又は4週に犠死させた。胃部分切除部の縫合不全は全例で認めず、当該ST打込による血液検査、全身状態の変化も認めなかった。STは打込後2週には軽度の変形、4週には強い変形を認めたが、十分な強度が保たれていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当該研究は、臨床医でもある医学研究科の研究者と、工学研究科の基礎科学研究者との医工連携による研究の成果であり、医療機器研究開発の理想的な体制を築いている。チタン合金製ステープル(ST)は感染の原因や画像診断の妨げとなるが、当該吸収性STの開発によってこれらの問題が解決される。患者の不利益の解消によってQOL改善に寄与する。STを装填する自動縫合器(ステープラー)は海外メーカーが独占しているのが現状であり、既存のSTに勝る当該吸収性STの開発によって、自動縫合器の開発が促進され、日本発の医療機器の開発に貢献することができる。

研究成果の概要(英文)：Surgical stapler used to anastomose intestines or seal the vessels are usually made of titanium. They remain in the body permanently and may induce the complications like infection. In addition, they were usually restricted in the pediatric surgery due to the non-predictable influence of growth. We developed a biodegradable magnesium-zinc-calcium alloy stapler with good biological compatibility and enough sealing capability as a surgical stapler. We verified the safety and tolerability of this stapler for use in the canine gastric resection. Four dogs were used. We performed partial gastric resection by magnesium alloy stapler. The animals were euthanized at 2 and 4 weeks post-surgery. There were no postoperative complications and all dogs survived until the sacrifice. Laparotomy revealed that magnesium alloy stapler can successfully anastomose the stomach. Blood examinations detected no abnormalities.

研究分野：消化器外科学

キーワード：生体吸収性 マグネシウム合金 医療機器 ステープル 自動縫合器 ステープラ 外科手術

1. 研究開始当初の背景

患者の負担を軽減する低侵襲医療として代表的な腹腔鏡や胸腔鏡手術では、糸による組織の縫合・結紮が困難なことから、様々な自動縫合器が開発されてきた。現在全ての自動縫合器で使用されているチタン合金製ステープルは、生体親和性や力学的特性に優れているものの、異物として永久に体内に遺残し、感染のリスクや、CTやMRIなどの画像診断の妨げとなる等の問題を有している。

我々は、生体内で分解吸収されるマグネシウム(Mg)合金を金属医療材料として着目し、工学研究科の向井敏司教授らと連携して研究を進めてきた。Mgに微量のカルシウム(Ca)と亜鉛(Zn)を加えた3元素合金の結晶構造を制御することで外科医療材料としての特性の獲得に成功した。(申請当時は特許出願中)。形状のシンプルな小血管・胆管閉鎖用クリップの開発に着手し、マウス皮下長期埋植実験により安全性と生体内消失性を評価するとともに、ラット脈管閉鎖モデルによりクリップとしての性能に問題がないことを検証した(Ikeo N, Nakamura R, Naka K, Hashimoto T, Yoshida T, Urade T, Fukushima K, Yabuuchi H, Fukumoto T, Ku Y, Mukai T. Fabrication of a magnesium alloy with excellent ductility for biodegradable clips. Acta Biomater. 2016; 29:468-76)。

2. 研究の目的

クリップの研究開発に続き、並行して自動縫合器用のステープルの開発を目指す。

クリップとステープルは、素材の加圧、変形により組織の締結力を発生させる点は同じであるが、必要とする特性が異なっている。ステープルの力学的解析・製造は連携研究者の向井らが先行被検物として我々に提供した。当該研究において我々は、新規Mg合金性吸収性ステープルの生体での締結力、消化管及び血管の貫通性、消化管内の消化液に対する耐腐食性等について、動物モデルにて検証する。

3. 研究の方法

①まずラット埋植実験による安全性評価を行う予定であったが、当該Mg合金にて製造したステープルの体重あたり重量が、クリップ埋植試験の体重あたり重量に比較して十分に小さく、当該合金の体内負荷による安全性が既に実施したクリップのマウス実験・ラット実験・イヌ実験にて担保されていると判断した。

②人工胆汁等の消化液による分解試験を実施し、一定時間ステープルの形状を保持可能かについて検討した。

③14カ月齢のイヌ(ビーグル犬)の胃に既存の自動縫合機を用いて複数個のステープルをリニアに打込み、Mg合金ステープルが消化管の吻合に耐えうるかを調べる予備的実験を行った。1週間後に犠死させ、打込んだステープルの解析を行った。

④15-17カ月齢のイヌ(ビーグル犬)を用い、既存の自動縫合機にMg合金ステープルを装填し、胃の大弯側1/4程度を切離し、自動縫合機のカッターで胃の部分切除を行った。
ステープル：コ字型(形状、サイズの詳細は特許準備中のため省略)
経時的に全身状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査を行い、打込み後2週、および4週で犠死させ、病理学的検査および、打込んだステープルの解析を行った。

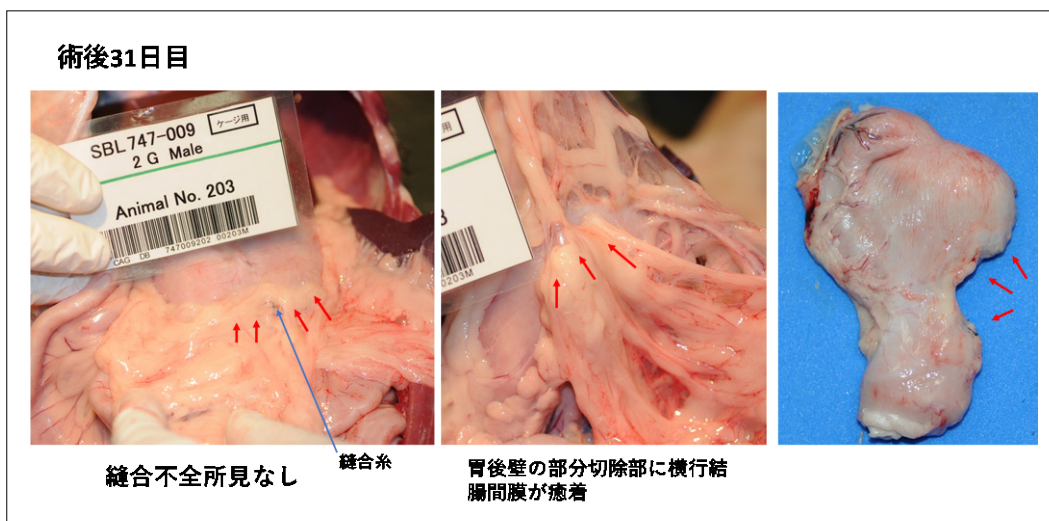
4. 研究成果 (②~④)

②人工の消化液での分解試験では消化管吻合時の分解時間の検討は困難であった。

③胃にリニアにステープルを打込み1週間後に犠死させた場合、打込んだステープルの形状は保たれており、1週間程度ではPHの低い胃に打込んででもステープルの形状に大きな変化は認められなかったことから、胃の吻合に使用可能と判断した。

④既存の自動縫合機にMg合金ステープルを装填し、胃の大弯側1/4程度を切離した。
ビーグル犬4頭全例で胃部分切除部の縫合不全は認めず、吸収性ステープル打込みによ

る血液検査、全身状態の変化も認めなかった。ステープルは打込み2週間後には分解による軽度の変形を認めた。4週間後にはさらに強い変形を認めたが、ビーグル犬の胃部分切除においては十分な分解時間が担保されていると判断した。血液学的、病理学的には通常の胃切除に伴う変化で特に異常は認めなかった。



今回製作した既存の自動縫合器用の Mg ステープルカートリッジは1種類で胃壁のような厚みのある消化管の吻合にはステープル閉鎖時の高さが不足していると考えられた。この点は市販の自動縫合器のようにいくつかのサイズを用意すべきと考えた。

Mg ステープルを製作し、胃の吻合に成功した。今後臨床応用に向けて Mg ステープルに最適化した自動縫合器の作製が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計2件)

Ikeo N, Nakamura R, Naka K, Hashimoto T, Yoshida T, Urade T, Fukushima K, Yabuuchi H, Fukumoto T, Ku Y, Mukai T. Fabrication of a magnesium alloy with excellent ductility for biodegradable clips. Acta Biomater. 2016; 29:468-76.

doi: 10.1016/j.actbio.2015.10.023.

Yoshida T, Fukumoto T, Urade T, Kido M, Toyama H, Asari S, Ajiki T, Ikeo N, Mukai T, Ku Y. Development of a new biodegradable operative clip made of a magnesium alloy: Evaluation of its safety and tolerability for canine cholecystectomy. Surgery. 2017 Jun;161(6):1553-1560.

doi: 10.1016/j.surg.2016.12.023.

〔学会発表〕 (計6件)

Development of the Biodegradable Surgical Clip Made of a New Magnesium Alloy. Yoshida T, Fukumoto T, Ikeo N, Mukai T, Kido M, Tanaka M, Kuramitsu K, Kinoshita H, So S, Arai K, Ajiki T, Toyama H, Asari S, Goto T, Matsumoto T, Terai S, Ku Y.

7th International Forum of Liver Surgery (Osaka Japan) 2016 /4/9 -10.

新しい生体吸収性マグネシウム合金クリップの開発とラット肝切除モデルにおける応用. 浦出 剛史, 福本 巧, 吉田 俊彦, 外山 博近, 木戸 正浩, 味木 徹夫, 黒田 大介, 池尾 直子, 向井 敏司, 具 英成. 第71回日本消化器外科学会総会 (徳島県・徳島市) 2016/7/14-16.

新規マグネシウム合金を用いた生体吸収性外科クリップの開発. 吉田 俊彦, 福本 巧, 味木 徹夫, 木戸 正浩, 外山 博近, 浅利 貞毅, 浦出 剛史, 池尾 直子, 向井 敏司, 具 英成. 第71回日本消化器外科学会総会 (徳島県・徳島市) 2016/7/14-16.

マグネシウム合金を用いた新規生体吸収性外科クリップの開発: イヌ胆嚢摘出モデルでの安全性と忍容性の検討. 吉田 俊彦, 福本 巧, 浦出 剛史, 木戸 正浩, 外山 博近, 浅利 貞毅, 味木 徹夫, 池尾 直子, 向井 敏司, 具 英成. 第72回日本消化器外科学会総会 (石川県・金沢市) 2017/7/20-22.

Development of a new biodegradable operative clip made of a magnesium alloy: evaluation of its safety and tolerability. Tai K, Kido M, Tanaka M, Kinoshita H, Komatsu S, Tsugawa D, Awazu M, Gon H, Tyuma M, Arai K, Yasuhara Y, Mukubou H, Terai S, Toyama H, Ueno K, Ku Y, Fukumoto T. IASGO World Congress 2017 HBP SurG Meeting (Lyon・France) 2017/11/15-17.

グリソン処理時におけるポリマー性クリップの功罪. 木戸 正浩、田中 基文、小松 昇平、栗津 正英、権 英寿、田井 謙太郎、保原 祐樹、吉岡 佑太、津川 大介、福本 巧. 第 12 回肝臓内視鏡外科研究会（東京都・港区）2018/11/21.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 1 件）

名称： 生体軟組織固定用デバイスおよびその作製方法
発明者： 向井 敏司，池尾 直子，具 英成，福本 巧，藪内 光
権利者： 国立大学法人神戸大学
種類： 特許
番号： 特許第 6164675 号(JP)，特許第 3192886(EP)，特許第 106715737(CN)
出願年： 2015 年
国内外の別： PCT 出願

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田中 基文
ローマ字氏名：Tanaka Motofumi
所属研究機関名：国立大学法人神戸大学
部局名：大学院医学研究科
職名：助教
研究者番号（8 桁）：80435560

研究分担者氏名：保原 祐樹
ローマ字氏名：Yasuhara Yuki
所属研究機関名：国立大学法人神戸大学
部局名：医学部附属病院
職名：医員
研究者番号（8 桁）：20821680

研究分担者氏名：田井 謙太郎
ローマ字氏名：Tai Kentaro
所属研究機関名：国立大学法人神戸大学
部局名：医学部附属病院
職名：医員
研究者番号（8 桁）：50821683

研究分担者氏名：具 英成

ローマ字氏名：Ku Yonson
所属研究機関名：国立大学法人神戸大学
部局名：大学院医学研究科
職名：教授（H28年）、名誉教授（H29・30年度）
研究者番号（8桁）：40195615

研究分担者氏名：吉田 俊彦
ローマ字氏名：Yoshida Toshihiko
所属研究機関名：国立大学法人神戸大学
部局名：医学部附属病院
職名：医員
研究者番号（8桁）：00714669

研究分担者氏名：荒井 啓輔
ローマ字氏名：Arai Keisuke
所属研究機関名：国立大学法人神戸大学
部局名：医学部附属病院
職名：医員
研究者番号（8桁）：70761261

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。