

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月20日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10489

研究課題名(和文)徐放性ハイドロゲル製剤を用いた新規消化管縫合不全予防製剤の開発

研究課題名(英文)A novel hydrogel sheet prevents postoperative anastomotic leakage in a rat model

研究代表者

久倉 勝治 (hisakura, katsuji)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：60550168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ハイドロゲルは、経皮的に貼付する医療製剤として多く利用されている。本研究では、東京理科大学薬学部薬学科医療デザイン学研究室との共同研究により、物理的架橋法である凍結融解法を用いることで、高い柔軟性、高い引張強度、低い膨潤性、低い弾力性を有する新規ハイドロゲル製剤を作成し、体腔内での使用を試みた。

ラット直腸縫合不全モデルを作成し、その腸管縫合部にハイドロゲルを貼付し、その縫合不全に対する予防効果を検討した。しかし、腸管には蠕動があることや、その癒着防止効果から自己組織の癒着パッキング効果が減弱され、効果を実証することができなかった。今後は臍切除部での臍液瘻への予防効果検証へとシフトしている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

消化管癌を根治させることのできる治療は外科切除・腸管吻合のみであるが、腸管切除・吻合後の合併症である縫合不全は、術後腹膜炎となり致命的となり、消化管癌の予後をさらに悪化させる要因となっている。しかし、未だその予防法は開発されていない。本研究では、新規ハイドロゲル製剤を東京理科大学薬学部薬学科医療デザイン学(臨床製剤設計学)研究室と共同研究で開発、本製剤を腸管吻合部に貼付する、新たな縫合不全予防法の開発を目指したが、有効性を見いだせなかった。

しかし、本研究で得られた手法を臍切除後臍液瘻に対し応用したところ、その予防効果が非常に高いことが判明しており、臍液瘻の予防法の開発へと研究をシフトした。

研究成果の概要(英文)：Hydrogels are widely used as medical preparations. In this study, we co-developed a novel hydrogel sheet with Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science. The characteristics of this hydrogel sheet made by freeze-thaw method are high flexibility, high tensile strength, low swelling, and low elasticity. The aim of this study was to evaluate the effect for the prevention of intestinal anastomotic fistula using hydrogel sheets.

The rat rectum decreased blood flow anastomosed to induce anastomotic fistulas. Hydrogel sheets were attached to the anastomosis. However, the hydrogel sheets could not remained at the rectal anastomotic site for intestinal peristalsis. In addition, hydrogel sheets with the adhesion prevention effect delayed wound healing at the anastomosis. The hydrogel sheets had no efficacy for the prevention of anastomotic fistula.

On the other hand, the hydrogel sheet is effective for preventing pancreatic fistulas. We shifted to study to the pancreas

研究分野：消化器外科学

キーワード：ハイドロゲル 縫合不全 臍液瘻

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

ハイドロゲルとは「高分子が三次元網目構造に架橋され、水などの液体に不溶化した高分子物質およびその膨潤体」と定義され、医療応用されている。われわれは、東京理科大学薬学部薬学科医療デザイン学(臨床製剤設計学)研究室と共同研究を行い、ポリビニルアルコール系の物質を用いて新規ハイドロゲル製剤の作製を試みた。ハイドロゲル製剤の体腔内での使用報告は少ないが、経皮的な使用では安全性が確立された物質である。ハイドロゲルの作製方法として、物理的架橋法である凍結融解法を用いることで、高い柔軟性、高い引張強度、低い膨潤性、低い弾力性という特徴を有する新規ハイドロゲル製剤の作製に成功した。

消化管癌を根治させることのできる治療は外科切除・腸管吻合のみであるが、腸管切除・吻合後の合併症である縫合不全は、術後腹膜炎となり致命的となり、消化管癌の予後をさらに悪化させる要因となっている。しかし、いまだその予防法は開発されておらず、ある一定の確率で縫合不全を生じる。

#### 2. 研究の目的

開発した新規ハイドロゲル製剤を用いて、消化管吻合術後の縫合不全の予防法を開発することを目的とする。

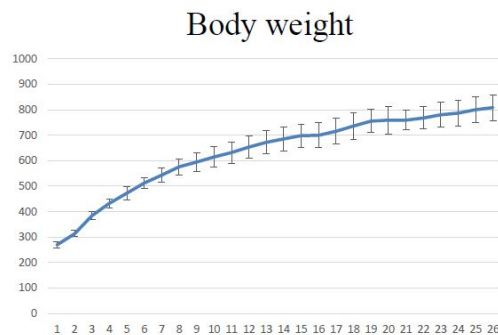
#### 3. 研究の方法

ラットの直腸で縫合不全モデルを作製し、動物実験を行った。ラットの直腸間膜を切離し、直動脈を離断することで血流を低下させ、等間隔に3針の腸管吻合を行うことで縫合不全を来すモデルを開発した。腸管縫合不全モデルの縫合部位にハイドロゲルを貼付し、その予防効果を検証した。

#### 4. 研究成果

体腔内での長期使用したが、体重の低下はなく、体腔内留置の安全性が示唆された。

#### ◎ハイドロゲル長期留置の評価

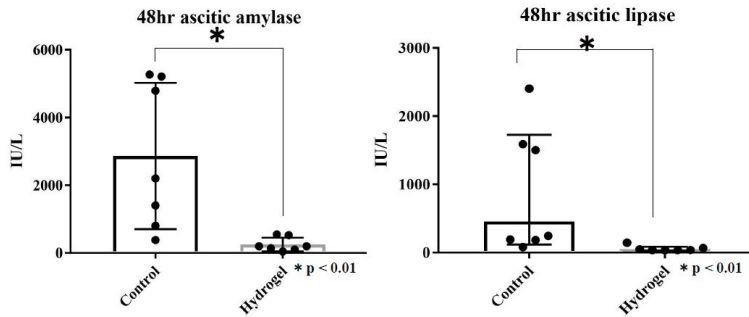


26週間の留置で明らかな有害事象を認めなかった。

次に、ハイドロゲルを吻合部に貼付し縫合部の補強を期待したが、ハイドロゲルの性質として癒着防止剤としての機能も生じたことから、組織癒着による縫合不全部位の自己組織によるパッキング効果が減弱され、縫合不全を防止するに至らなかった。物質濃度や凍結融解の回数を変更することでその性質を変化させ、補強効果の変化も検討したが、先述の癒着防止効果により求めているような結果を得るに至らなかった。本ハイドロゲル製剤の持つ薬剤の含有および徐放性により縫合不全予防効果も期待したが、癒着防止効果が非常に強いことから断念した。また、腸管には蠕動があるため、縫合不全モデルへの応用は敷居が高いと判断した。

そこで、実質臓器である膵臓での使用も行ったところ、膵切離面からの膵液瘻予防効果が非常に高いことがわかった。

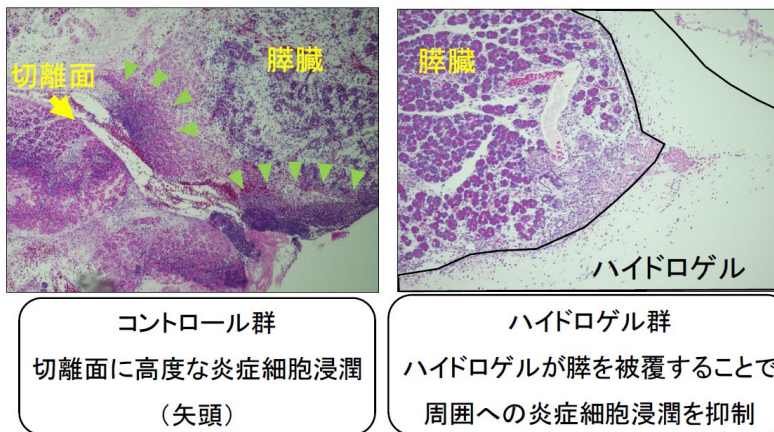
◎膵液瘻治療効果の評価(コントロール群 vs ハイドロゲル群)



・48hrの腹水中の膵酵素はハイドロゲル群で低値.

⇒膵液瘻予防効果を示唆

病理組織学的検討(H.E ×100)



今後の研究内容として膵液瘻予防への応用へシフトした。膵液瘻は腸管縫合不全と同様に膵瘻の治療成績を大幅に低下させる要因であり、その予防効果の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 3件)

釘持明、田村孝史、久倉勝治、新規ハイドロゲル製剤の膵液瘻予防効果の検討、第119回日本外科学会定期学術集会

釘持明、田村孝史、久倉勝治、新規ハイドロゲル製剤を用いた膵切除術後の膵液瘻治療、第73回日本消化器外科学会総会

釘持明、田村孝史、久倉勝治、新規ハイドロゲル製剤を用いた膵液瘻治療法の開発、第118回日本外科学会定期学術集会

〔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 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：田村 孝史

ローマ字氏名：Tamura Takafumi

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：研究員

研究者番号（8桁）：20633192

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。