

令和元年6月12日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15617

研究課題名(和文)新しい生体吸収性金属(マグネシウム合金)を用いた吸収性膵断端閉鎖クリップの開発

研究課題名(英文)Development of novel surgical device for pancreatic stump closure with bio-absorbable Mg alloy

研究代表者

外山 博近(TOYAMA, HIROCHIKA)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：10444598

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文):膵尾側切除における膵切離断端からの膵液瘻の発生率は20～50%と未だに高い。この問題を解決するため、我々は従来にない新しい生体吸収性の膵断端閉鎖デバイスを開発することを目指した。まず新しい生体吸収性マグネシウム合金を開発し、安全性を検証した。そのマグネシウム合金をステープラ型に形成して自動縫合器に装填し、切離デバイスを試作した。試作品を用いてビーグル犬に膵尾側切除を行ったところ、4匹全てが生存し、膵液瘻の発生は認めなかった。術後2週および6週に剖検した結果、2週で膵断端は完全に閉鎖し、6週でマグネシウム合金は概ね生体に吸収されており、吸収性膵断端閉鎖デバイスとして有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、膵手術において未解決の問題である膵液瘻を解決することを目的としているだけでなく、我々のグループが開発した従来にない全く新しい生体吸収性マグネシウム合金の、臨床医療機器への応用を試みた研究である。デバイスの形態の改善など課題はまだあるが、本研究では第一段階として金属の安全性や生体内での特性、膵断端の閉鎖効果が確認された。本研究開発をさらに進めることにより、膵切除術の長年の懸案である膵液瘻の問題を解決して外科医療に貢献するだけでなく、現時点でほぼ海外メーカーが独占している手術用の縫合器や吻合器などの医療機器の分野において、念願の国産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):The incidence of pancreatic fistula from the cut end of the pancreas in distal pancreatectomy is still as high as 20% to 50%, sometimes leading to fatal complications. We aimed to develop a novel bio-absorbable device for pancreatic stump closure that has never been available before. First, we developed a new bio-absorbable magnesium alloy and verified its safety in vivo. The magnesium alloy was processed into a stapler type and loaded into a staple cartridge of automatic suture instrument. Next, distal pancreatectomy was performed on 4 beagle dogs. All 4 animals survived and no pancreatic fistula occurred. Autopsy was performed 2 and 6 weeks after surgery. As a result of autopsy, the pancreatic stump was completely closed at 2 weeks and 6 weeks. The magnesium alloy was almost absorbed into vivo at 6 weeks after surgery. These results suggest that development of this novel bio-absorbable device for pancreatic stump can be continued in the future.

研究分野：消化器外科学、膵臓外科学

キーワード：生体吸収性 マグネシウム合金 膵切離 膵断端 膵液瘻 ステープラ 外科手術

1. 研究開始当初の背景

膵尾側切除は膵癌の標準根治術の一つである。膵の尾側を切除する比較的単純な術式であるが、膵液瘻の発生率は20～50%と未だに高く、近代外科学においても解決すべき課題の一つである。強力な消化酵素を含む膵液の腹腔内へ漏出は、周辺組織の自己消化をおこし、壊死や感染の原因となり、追加治療や入院期間の延長を余儀なくされるのみならず、生命にかかわる場合もある。膵切離断端からの膵液瘻を減少させることを目的に、様々な膵切離法と断端処理法が試みられてきたが、根本的な改善には至っていない。近年広がりつつある自動縫合器を用いた膵切離は、比較的手技が簡便であるが、膵液瘻の発生に関しては有用性を証明できていない。

我々のグループはすでに神戸大学大学院工学研究科 向井敏司教授との共同研究により、生体吸収性マグネシウム合金を開発し、特許出願(出願番号 2014-183716,2015-505101)している(N Ikeo, T Fukumoto, Y Ku et al. Fabrication of a magnesium alloy with excellent ductility for biodegradable clips,Acta Biomaterialia, in press.)。このマグネシウム合金を用いて、吸収性膵断端閉鎖クリップを開発し、膵断端を閉鎖することを着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では膵切離における膵液瘻の発生を防止する、膵断端閉鎖用の吸収性医療用デバイスの開発を目的としている。

新規生体吸収性金属であるマグネシウム合金の生体内での安全性を検証することと並行し、膵断端閉鎖用のデバイスを開発し、動物モデルを用いて安全性と効果を検証する。

3. 研究の方法

1. 膵断端閉鎖クリップの開発

既に神戸大学大学院工学研究科 向井敏司教授との共同研究で開発した新しい生体吸収素材(マグネシウム合金)を形成し、膵断端閉鎖デバイスを作成し、物理的特性、動物実験による生体内での特性を分析し、適正な形状を選定する。

2. 動物実験によるクリップの有用性、安全性の検証

1) 試験系

12-17ヶ月齢ビーグル犬4匹を用いて全身麻酔下に、試作デバイスを用いて膵尾側切除を行う。

観察期間は2週間群2例、6週間群2例とした。

2) 検査項目

(1) 一般状態観察

観察頻度毎日1回以上。観察方法生死の確認とあわせて一般状態観察を行う。

(2) 体重測定

手術実施日：術前1回 剖検日：当日に1回

(3) 血液学的検査

術前、術後1日、3日、5日、1週、2週、3週、4週、6週

(2週群は6回、6週群は8回)

赤血球、白血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板、血液分画、他

(4) 血液生化学的検査

術前、術後1日、3日、5日、1週、2週、3週、4週、6週。

(2週群は6回、6週群は8回)

AST, ALT, ALP, CPK, T Bil, TP, Alb, T-cho, TG, GLU, BUN, Cr, Ca, Na, K, Cl, Mg, P 他

(5) 剖検

術後 2 週 2 例、術後 6 週 2 例

4. 研究成果

平成 28 および 29 年度は工学研究科の共同研究者らと新規素材となる生体吸収性素材のマグネシウム合金の開発と改良を行った。同素材で止血用小クリップを試作し、動物実験（肝切除モデル、胆嚢摘出モデル）で動物生体内での変化、安全性を検証した。その結果、重大な有害事象は認めず、クリップが 3-6 ヶ月程度は生体内で安定して存在し、その後次第に吸収が進んでいくことを確認し、新規吸収性マグネシウム素材の安全性、耐久性、吸収性は腓断端閉鎖に必要な十分な特性を備えていると結論した。

平成 29 年より、腓断端閉鎖デバイスの試作を開始した。腓断端閉鎖用にいくつかの形状を検討したが、吸収性マグネシウムの可塑性や柔軟性などの金属特性と、技術的問題から、形成は難航した。そのため、自動縫合器型のデバイスに吸収性マグネシウム合金のステープラーを装填し、腓切離に使用することとし、平成 30 年度に、ようやく試作品が完成した。

上記のごとく、動物実験で試作品を用いて腓断端閉鎖効果と安全性、生体内での特性などを検証することとした。術後一定期間観察し、臨床所見の観察および血液生化学検査によりデータを採取し、術後 2 週、6 週でそれぞれ剖検し、開腹所見、断端の肉眼的所見、組織学的所見を検討した。

1. 動物実験によるクリップの有用性、安全性の検証

(1) 一般状態観察：4 例とも術後全身状態は安定。特記すべき臨床所見なし

(2) 体重測定：有意な体重減少は認めなかった。

(3) 血液学的検査

術後 3 日目に白血球の軽度上昇を認めたが、その後自然に正常範囲内に低下し、手術侵襲による生理的な反応として矛盾しない所見であった。進行性の貧血は認めなかった。

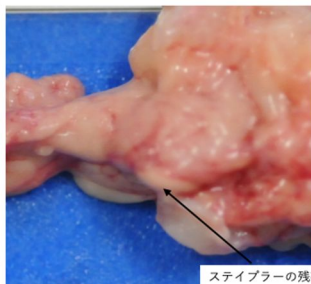
(4) 血液生化学的検査

いずれも軽微な変化は認めたが、病的異常所見は認めなかった。

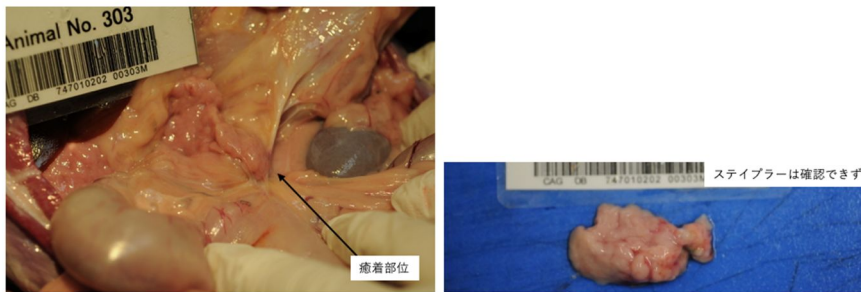
腓尾側切除では術後耐糖能異常が懸念されるが、血糖値は 90~100 mg/dL 台と安定していた。血液学的検査、生化学検査共に術後腓液瘻や感染症を示唆する所見は認めなかった。

(5) 剖検

2 週群 (2 例)



6 週群 (2 例)



2週群では、臍断端周囲に炎症性の癒着を認めた。臍液漏，感染の所見は認めなかった。臍断端には閉鎖に用いたステープラーの残存を認めた。

6週群では、臍断端周囲の炎症性癒着はやや軽度になっていた。臍液漏，感染の所見は認めなかった。臍断端には肉眼的にステープラーの残存は認めず，生体内に吸収されたものと思われた。

これらの結果から，生体吸収性マグネシウム合金を用いたステープラ型のデバイスは，臍断端の閉鎖に有効であり，6週程度で予定通り吸収されることが示唆された。

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 4 件)

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,

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔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：福本 巧

ローマ字氏名：Fukumoto Takumi

所属研究機関名：神戸大学

部局名：医学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：70379402

研究分担者氏名：李 東河

ローマ字氏名：Lee Dongha

所属研究機関名：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)：90804948

研究分担者氏名：朝倉 悠

ローマ字氏名：Asakura Yu

所属研究機関名：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)：30823041

研究分担者氏名：清水 貴

ローマ字氏名：Shimizu Takashi

所属研究機関名：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)：20832132

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：