

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22654

研究課題名（和文）新規生分解性Mg気管内ステントの開発

研究課題名（英文）Development of tracheal stents made from new biodegradable Magnesium alloy

研究代表者

内田 広夫（Uchida, Hiroo）

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40275699

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は生分解性マグネシウム(Mg)合金製気管ステントのin vitro、in vivoにおける生体適合性と生分解挙動の変化を明らかにした。細胞毒性試験により毒性がないことを確認した。ラット気管に埋植し、病理検査で周囲組織の炎症が軽度であることを確認した。またウサギ気管に埋植し、炎症反応上昇や肝・腎機能障害や血中Mg濃度の上昇がないことを確認した。しかしラット気管内で分解速度が速かった。そこでポリ乳酸でコーティングしてから埋植したところ、留置後半年間、気管内で形状を維持できることが明らかとなった。ポリ乳酸でコーティングしたMg合金製ステントは小児の気管軟化症治療への応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により生分解性マグネシウム合金製気管ステントはラット気管内で半年間形状を保てることが明らかとなり、小児の気管軟化症治療への応用が期待できる。実現すれば、従来の侵襲性の高い気管切開術や外ステント術や大動脈釣り上げ術などの外科的治療法を回避できる。気管が成長するまでの一定期間のみ留置が可能のため、長期合併症のリスクが低い。気管切開が困難な気管分岐部の狭窄例にも留置でき、多くの症例が治療可能となる。気管切開と異なり治療後の気道管理が容易なため、患児だけでなく家族のQOL向上にも繋がり、さらに早期退院による医療経済の改善にも貢献できる。

研究成果の概要（英文）：This study investigated in vitro and in vivo biocompatibility and degradation behavior of biodegradable tracheal stent composed of magnesium (Mg) alloy. Cytotoxicity test revealed in vitro biocompatibility. In the rat experiment, histopathological analysis revealed mild inflammatory reactions around the stent. In the rabbit experiment, there was no significant inflammatory response elevation, liver/renal function failure, or serum Mg concentration elevation in the blood test. However, its degradation rate was too fast; thus, the stent was coated with polylactic acid to reduce the degradation rate. In the rat experiment, Mg alloy stent coated by polylactic acid could keep the shape until six months postoperatively. Therefore, the proposed biodegradable Mg alloy tracheal stent coated with polylactic acid was considered to be a promising treatment device for pediatric tracheomalacia.

研究分野：小児外科

キーワード：マグネシウム合金 生分解性金属 気管ステント 気管軟化症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児の気管軟化症は気道が脆弱なため、呼吸時に気道内腔を保持できず気道閉塞をきたす難病である。主な臨床症状として、啼泣時のチアノーゼ、持続する喘鳴などが挙げられるが、重症例では dying spell と呼ばれる回復困難な無呼吸やチアノーゼ発作など、重篤な発作が起きる。これらの重症気管軟化症に対する従来の治療法はいずれも侵襲性が大きい。

2. 研究の目的

本研究の目的は、小児の気管軟化症に対して従来の侵襲性の高い気管切開術や外ステント術や大動脈釣り上げ術などの外科的治療法を回避し、より低侵襲な方法で治療するために、生分解性の気管内ステントを開発することである。ステントの素材として、優れた加工性と高い力学的信頼性を併せ持つ生分解性金属であるマグネシウム合金に着目した。気管軟化症は成長に伴う気管径の増大とともに改善することが多く、生分解性の気管内ステントを開発することで今まで問題となっていた合併症のリスクを減らすことができる。また気管切開などで治療困難な気管分岐部の狭窄部位にも留置できるため、気管軟化症の多くが低侵襲な生分解性気管内ステント術で治療可能となる。気管内ステントは気管切開と異なり治療後の気道管理が容易なため、患児だけでなくその家族の QOL 向上にも繋がり、早期退院によって医療経済の改善に貢献できる。

3. 研究の方法

本研究では、試作した生分解性マグネシウム合金製ステントの in vitro、in vivo における生体適合性、生分解挙動、経時的機械的強度の変化を明らかにし、有効・安全性を検証し、改良を進め、臨床応用を目指す。まずマグネシウム合金製気管内ステントの細胞毒性試験を行い、生体適合性を評価する。また体内模擬環境での分解動態を検索するため、人工血漿に浸漬し、ICP 質量分析装置による抽出金属の分析、走査電子顕微鏡/元素マッピングによる腐食産物の同定、拡張把持力の経時的推移などを評価する。さらにラットや家兎を用いて、マグネシウム合金製気管内ステント留置術および長期飼育実験を行い、有効・安全性を検証する。ラットの気管を切開し、バルーンによりステントを留置後(図 3)、肺炎などの呼吸器合併症の有無や生存率を調べる。所定の日数後に μ CT を撮影し、ステントの迷入と、肺炎の有無を確認する。採血により、炎症反応や、肝機能・腎機能障害、血中 Mg 濃度の上昇を確認する。経時的に犠牲死させ、出血や肉芽形成を観察する。気管の病理組織学的評価を行い、ステント周囲組織の炎症を確認する。摘出したステントは、走査電子顕微鏡/元素マッピングによる腐食産物の同定を行う。残存ステントの定量評価、拡張把持力の評価も行う。

4. 研究成果

本研究では、試作した生分解性マグネシウム(Mg)合金製気管ステント(図 1)の in vitro、in vivo における生体適合性および生分解挙動を明らかにし有効・安全性を示した。2019 年度は微細な製造加工が可能な Mg 合金の素材成分(生体に使用可能な合金製部材・花田幸太郎・出願日 2015/08/20・出願番号 2015-163230)を用いて試作した Mg 合金製気管ステントの細胞毒性試験を行い、毒性がほとんどないことを確認した。また、ラットの気管内に、新生児用気管支ファイバー観察下にガイドワイヤーを使用してマグネシウム合金製気管ステントを留置し、短期飼育実験を行った(図 2)。術後 3

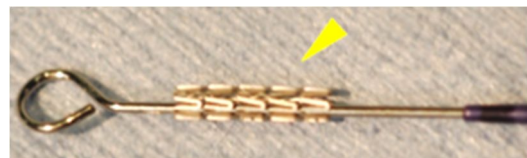


図 1. Mg 合金製気管ステント(矢頭)



図 2. ラット気管内(青矢頭)に機関紙ファイバー観察下に Mg 合金製気管ステント(黄矢頭)を留置

週目に気管支鏡で観察したところ、ステントは迷入せずきれいに気管内に留置されていたが、術後6週目に摘出した気管の μ CT画像では、腐食が進み、気管ステントは形状を保ていなかった(図3)。肺炎などの呼吸器合併症はみられなかったが、約80%の生存率であった。死亡例はいずれも気管支鏡観察後であったため、気管支鏡挿入により分泌物が増加し気管ステントが閉塞したことが死因と考えられた。ステント留置部の気管の病理組織学的評価では、線維の増生を認めしたが、気管狭窄をきたすような肉芽形成はなく、ステント周囲に軽度の炎症があった(図4)

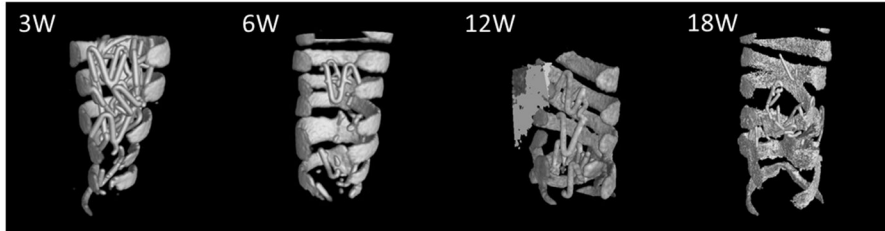


図3. ラット気管内に留置した Mg 合金製気管ステント (黄矢頭) の μ CT 画像

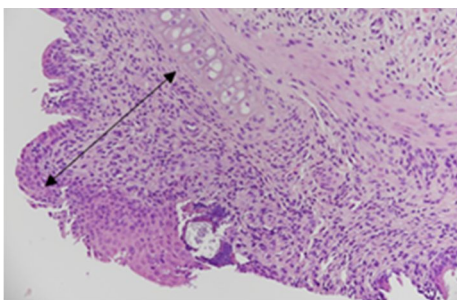


図4. 気管ステント周囲の病理所見
線維の増生(⇔)と軽度の炎症反応

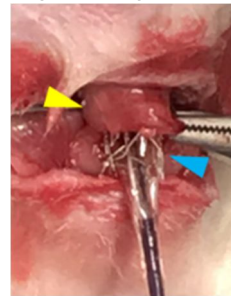


図5. ウサギの気管(黄矢頭)を切開し、気管ステント(青矢頭)を挿入し、バルーンカテーテルダイレクションで固定

ウサギの気管を切開し Mg 合金製気管ステントを留置した実験では、経時的に採血を行い、炎症反応の上昇や肝・腎機能障害や血中 Mg 濃度の上昇がないことを確認した(図5)。

2020年度は、Mg 合金製気管ステントの生分解を抑制し、より長期間、気管内でステント形状を維持できるよう、ステントをポリ乳酸でコーティングした。ポリ乳酸でコーティングした Mg 合金製気管ステントをラットの気管内に留置し、経時的に気管を摘出し μ CTで撮影したところ、術後24週まで形状を保っていた(図6)。

小児の気管軟化症は成長とともに気管径が増大し症状が改善するため、気管が成長するまでの一定期間のみ留置が可能な生分解性気管ステントが望ましく、開発が期待されている。本研究で開発したポリ乳酸でコーティングした生分解性 Mg 合金製気管ステントは、ラット気管内で術後半年間形状を維持できることが明らかとなり、小児の気管軟化症治療への応用が期待できる。今後は気管狭窄モデル動物の気管内に留置し、必要な期間、必要な強度を維持できるか更に評価を重ね、試作品の改良を進める。



図6. ラット気管内に留置したポリ乳酸コーティング Mg 合金製気管ステントの μ CT 画像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	花田 幸太郎 (Hanada Kotaro) (00357790)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・上級主任研究員 (82626)	
研究分担者	城田 千代栄 (Shirota Chiyo)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	田井中 貴久 (Tainaka Takahisa) (30378195)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	
研究分担者	田中 裕次郎 (Tanaka Yujiro) (90382928)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	檜 顕成 (Hinoki Akinari) (90383257)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授 (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------