

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17701

研究課題名(和文)術後膵液瘻ゼロを目指した膵断端処置具の新規開発

研究課題名(英文)Creation of an instrument for preventing postoperative pancreatic fistula

研究代表者

兼田 裕司(Kaneda, Yuji)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00600868

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：膵体尾部切除術後の膵液瘻は周術期死亡につながる重大な合併症であるが、未だに有効な膵断端閉鎖法が存在しない。そこで我々は、膵体尾部切除術後の膵液瘻予防を目的とし、膵断端処置具を開発した。本研究では、本器具と自動縫合器との耐圧試験、本器具の膵液瘻予防効果の検証を行った。結果、本器具は自動縫合器よりも耐圧能が高く、また、本器具を用いた実験では、術後膵液瘻を認めなかった。一方、自動縫合器では膵液瘻を認め、病理学的には膵管、動脈損傷を認めた。生体吸収性ポリマーで作成した本器具でも同様の実験を行い、膵液瘻を認めなかった。本研究では、膵断端処置具が膵体尾部切除術後の膵液瘻予防に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵体尾部切除術における従来法(自動縫合法、手縫い法、小腸パッチ法)の問題点は、(A)膵実質に針やステイプルが入るため、膵実質損傷、膵管損傷が避けられない、(B)膵断端への血流調整が不可能、の2点に集約される。膵断端処置具による膵断端閉鎖は、(a)針やステイプルを使用しないので、膵実質損傷、膵管損傷が起こらない、(b)結紮力の調整が可能のため、膵断端への動脈血流温存が可能、という特徴を有し、従来法に対して大きな優位性を持つ。本研究により、膵断端処置具が膵液瘻予防、膵壊死予防に寄与する可能性が示唆された。本研究は膵体尾部切除術の安全性向上、術後補助化学療法のスームズな導入に繋ぐと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic fistula after distal pancreatectomy is a severe complication that leads to death. However, there is still no effective method for closing the pancreatic stump. To reduce the incidence of pancreatic fistula, we have developed a new surgical device (bioabsorbable polymer) that enables closure of the pancreatic stump while preserving arterial blood flow without damaging the pancreatic tissue. Closure of the pancreatic stump with the new device was confirmed to contribute to preventing pancreatic tissue necrosis in a porcine study. Furthermore, the pressure resistance is significantly higher than that of the stapler. It was also shown that the new device may have a preventive effect against pancreatic fistula at one week and one month after distal pancreatectomy. This study is expected to improve the safety of distal pancreatectomy.

研究分野：医療機器開発 肝胆膵外科

キーワード：膵液瘻 膵体尾部切除術 膵断端処置具 自動縫合器 生体吸収性ポリマー

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

膵癌をはじめとする膵腫瘍に対する根本的治療方法は膵切除術であり、膵体部、膵尾部の膵腫瘍に対する標準術式は膵体尾部切除術である。膵体尾部切除術後の膵液瘻は周術期死亡につながる最も重大な合併症である。また、膵切除術後の合併症は術後補助化学療法導入を遅らせるため、膵癌予後悪化の独立した危険因子である。膵体尾部切除術後の膵液瘻予防を目的として、自動縫合法、手縫い法、小腸パッチ法等の膵断端閉鎖法が各施設で試みられているが、膵液瘻発生率は高く、未だに有効な膵断端閉鎖法が存在しない。

申請者は、膵体尾部切除術後の膵液瘻予防を目指し、膵断端を結紮して閉鎖することを目的とした“膵断端処置具”を新規に開発した(図1)。予備実験の結果から、本器具を使用した膵断端閉鎖における耐圧能、膵液瘻予防効果は十分期待できると判断したが、現在の主流である自動縫合法との比較検討が行われていない。また、本器具や自動縫合法が膵臓にもたらす、膵壊死、線維化といった虚血性変化や膵管閉塞、膵炎、感染といった病理学的変化についても十分な検討が行われていない。



【図1】膵断端処置具

2. 研究の目的

本研究は、ブタを用いて「①本器具による膵断端閉鎖と自動縫合法とを比較検討し、耐圧能、膵液瘻予防効果における本器具の優位性について検証すること、②本器具や自動縫合法が膵実質、膵管に与える虚血性変化、病理学的変化を評価すること、③膵液瘻の病態解明を行うこと、④本器具の至適結紮力を同定すること」を目的とする。研究の最終目標は、「膵断端処置具の開発を完了させ、非臨床試験、治験、承認を経てから臨床導入すること」であるが、現段階ではその基盤となる実験データを取得し、本器具の自動縫合法に対する優位性を客観的指標により示すことを目標とする。

3. 研究の方法

本研究では、膵断端の耐圧能、膵体尾部切除術における膵液瘻予防効果について本器具と自動縫合法との比較検討を行う。また、本器具や自動縫合法が膵実質、膵管に与える虚血性変化、病理学的変化を検証する。計画している研究項目は以下の3項目である。

A. 膵断端処置具の耐圧能と自動縫合法の耐圧能を比較検討する(Ex-vivo 実験)

2020年度：摘出したブタの膵臓を用いて、本器具と自動縫合法の耐圧実験を施行し、統計学的に比較検討する。

B. 膵断端処置具と自動縫合法の膵液瘻予防効果を比較検討する(In-vivo 実験)

2020年度：ブタを用いて膵体尾部切除術を施行し、短期的(1週間)な膵液瘻予防効果について本器具と自動縫合法とを比較検討する。

2021年度以降：短期的(1週間)な膵液瘻予防効果の比較検討を継続する。

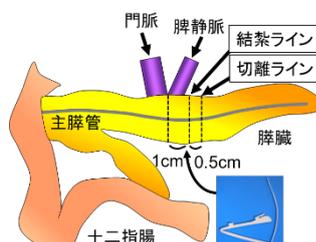
C. 膵断端処置具と自動縫合法が膵実質、膵管に与える病理学的変化を検証する

2020年度以降：実験Bで用いたブタの膵臓を摘出し、本器具と自動縫合法による、膵臓の虚血性変化、病理学的変化を評価し、膵液瘻の病態解明と至適結紮強度の同定に繋げる。

【膵切離方法(In-vivo 実験)】

(1) 脾静脈分岐部左縁より左側1cmを結紮ライン、さらに左側0.5cmを切離ラインとしてマーキングする(図2)。

(2) (i) 本器具使用例：切離ラインの動脈血流を術中超音波検査で確認しながら、膵を本器具で徐々に結紮し、血流が消失する直前で結紮を固定する。次に、切離ラインで膵臓を切離する。
(ii) 自動縫合法：切離ラインを自動縫合法で圧挫、切離する。



【図2】結紮・切離ライン

4. 研究成果

2020年度

(A) 本器具と自動縫合法の耐圧能比較試験(Ex-vivo 実験)

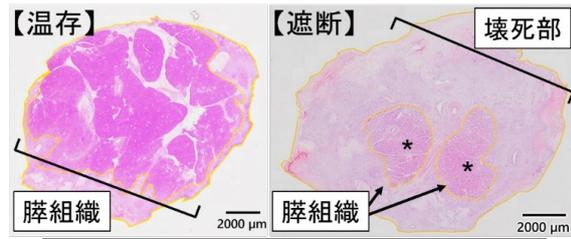
(方法) 摘出したブタの膵臓を用いた。(i) 本器具で膵臓を結紮後、切離した(10例)。(ii) 自動縫合法で膵臓を切離した(10例)。主膵管内に留置したカテーテルに造影剤で圧を掛け、膵断端からの造影剤漏出をX線透視で確認しながら耐圧能を測定した。

(結果) 本器具使用例では造影剤漏出を認めず、自動縫合法ではステイプルによる膵管損傷、造影剤漏出を認めた。本器具と自動縫合法の耐圧能中央値はそれぞれ43mmHgと34mmHgで、本器具の耐圧能が有意に高値であった(P=0.023)。

(B) 本器具の膵液瘻予防効果(術後1週間)と膵組織壊死予防効果の検証(In-vivo 実験)

(方法) 実験ブタを用いて膵体尾部切除術を施行し、本器具(バンドタイプ)による膵断端閉鎖を3例(動脈血流温存:2例、遮断:1例)施行し、1週間生存させた。

(結果) 剖検では3例とも膵液瘻を認めなかったが、動脈血流を遮断した1例では膵断端に膿瘍形成を認めた。病理学的には動脈血流を温存した2例では結紮部、膵断端に正常膵組織が広範囲に存在していたが、血流を遮断した例では大部分が壊死していた(図3)(Kaneda et al. Cureus 2021)。



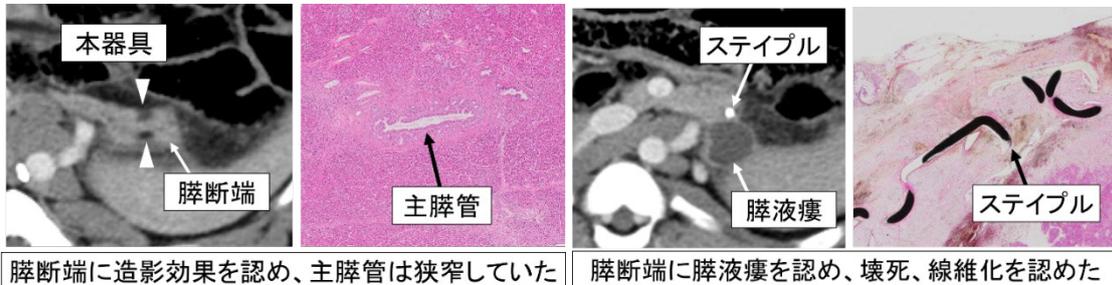
動脈血流温存により、膵組織壊死減少

【図3】 病理学的所見(結紮部)

(C) 本器具の膵液瘻予防効果(術後1週間)の検証(In-vivo 実験)

(方法) (i) 超音波で膵尾部への血流を確認しながら本器具で膵臓を結紮後、切離した(3例)。(ii) 自動縫合器で膵臓を切離した(2例)。1週間後にCT検査、剖検を施行し、膵液瘻の有無、病理学的所見を評価した。

(結果) (i) 本器具使用例では3例ともCTで膵周囲に液体貯留を認めず、剖検でも膵液瘻、膵断端壊死を認めなかった(図4)。(ii) 自動縫合器法では膵断端の液体貯留(Amy値23万U/L)を1例認め、膵液瘻と判断した。病理学的検討では、本器具により結紮部位から膵断端の膵管は狭小化しており、膵管の物理的な狭窄により膵液瘻が予防されたと判断した。自動縫合器法では、ステープルによる膵管損傷、血管損傷を認め、膵液瘻の原因と判断した(図5)。



膵断端に造影効果を認め、主膵管は狭窄していた

膵断端に膵液瘻を認め、壊死、線維化を認めた

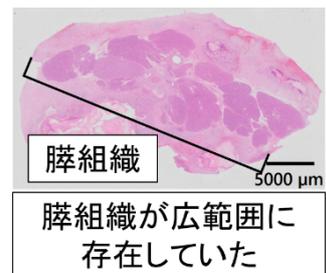
【図4】 1週間後のCTと病理(本器具)

【図5】 1週間後のCTと病理(自動縫合器法)

2021年度

(D) 本器具(生体吸収性ポリマー)の膵液瘻予防効果(術後1週間)の検証(In-vivo 実験)

(方法) 実験ブタを用いた膵体尾部切除術において、動脈血流を温存しながら本器具で膵断端を閉鎖し、1週間生存させた後に剖検した(2例)。(結果) 1週間後の造影CTで膵断端、結紮部の造影効果を認め、血流温存が確認された。剖検では腹水アミラーゼ値上昇を認めず、膵液瘻を認めなかった。病理学的には、膵断端に正常膵組織が広範囲に存在していた(図6)。



【図6】 病理(膵断端)

(E) 本器具(生体吸収性ポリマー)の膵液瘻予防効果(術後1ヶ月)の検証(In-vivo 実験)

(方法) 実験ブタを用いた膵体尾部切除術において、動脈血流を温存しながら本器具で膵断端を閉鎖し、1ヶ月生存させた後に剖検した(1例)。(結果) 経過中の造影CTでは膵断端の造影効果を認め、膵周囲の液体貯留を認めなかった。1ヶ月後の剖検では腹水アミラーゼ値上昇を認めず、膵液瘻を認めなかった。病理学的には、膵断端の膵組織は正常で、壊死を認めなかった。

以上の結果から、本器具による膵断端閉鎖の耐圧能は自動縫合器より有意に高く、慢性実験の結果からも膵液瘻予防効果が十分期待できると判断した。また、膵断端への動脈血流を温存しながらの結紮が可能な本器具は、膵壊死リスク抑制に寄与できると判断した。本研究で得られた知見をもとに、学会発表、論文作成を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuji Kaneda, Yuki Kimura, Akira Saito, Hideyuki Ohzawa, Ryusuke Ae, Hiroshi Kawahira, Alan K Lefor Naohiro Sata	4. 巻 13(9)
2. 論文標題 Innovative Pancreas Ligation Band for Distal Pancreatectomy: A Pilot In Vivo Porcine Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e18238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.18238.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 兼田裕司
2. 発表標題 術後膵液瘻ゼロを目指した膵断端処置具の新規開発
3. 学会等名 第120回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaneda Y
2. 発表標題 Innovative device to prevent postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy: A pilot study
3. 学会等名 International Hepato-Pancreato-Biliary Association 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaneda Y
2. 発表標題 Innovative device to prevent postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy: A pilot study
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaneda Y
2. 発表標題 Innovative device to prevent postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy: A pilot study
3. 学会等名 第32回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兼田裕司
2. 発表標題 術後膵液瘻ゼロを目指した、膵断端処置具の創出研究
3. 学会等名 第121回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaneda Y
2. 発表標題 An Innovative Device for Preventing Postoperative Pancreatic Fistula When Performing Distal Pancreatectomy: The Road to Zero Risk
3. 学会等名 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兼田裕司
2. 発表標題 外科医が主導する医療機器開発と医工連携・知財化の重要性：膵断端処置具開発(Class IV)の経験を通して
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 結紮などに適した医療器具	発明者 兼田裕司、他	権利者 学校法人自治医科大学、他
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-053425	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 結紮などに適した医療器具	発明者 兼田裕司、他	権利者 学校法人自治医科大学、他
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-056373	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 結紮などに適した医療器具	発明者 兼田裕司、他	権利者 学校法人自治医科大学、他
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/11478	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 結紮などに適した医療器具	発明者 兼田裕司、他	権利者 学校法人自治医科大学、他
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/11479	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 結紮器具の標的臓器への留意を容易にするための補助器具	発明者 兼田裕司、他	権利者 学校法人自治医科大学、他
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-152653	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------