

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：13701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659602

研究課題名(和文)熱変成性生分解化合物を用いたステントレス胆管吻合法の開発

研究課題名(英文)Stentless bile duct anastomosis using thermoreversible biodegradable gel

研究代表者

村瀬 勝俊(MURASE, Katsutoshi)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10610438

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円、(間接経費) 570,000円

研究成果の概要(和文)：ラット胆管へのpoloxamer注入を試みたが、ラットの胆管径は1mmにも満たない個体もありpoloxamer注入に難渋した。そのため、導入手技としてラット門脈を用いた吻合を行った。門脈内にpoloxamerを注入、加温しゲル化した状態で吻合を行った。poloxamer注入は可能であったが、ゲル化した状態は内腔を確保するガイドとして安定性はなく吻合は困難であった。吻合後は出血、閉塞で生存例は得られなかった。

加温によりゲル化するpoloxamerであるが、細径の管腔に注入した際は、細径ゆえに強度不足となり、内腔を確保するガイドとして不十分であることと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Bile duct of rats very thin, injection of poloxamer has been difficult. For this reason, we tried to portal vein anastomosis using a poloxamer. Injected poloxamer into the portal vein of rats, ensure the lumen was possible. However, there is a lack of strength as a guide, anastomosis stable has been difficult. Survivors could not be obtained for anastomotic hemorrhage and thromboembolic. When it is injected into the lumen of small diameter, poloxamer is insufficient strength, it was considered to be insufficient as a guide to ensure lumen.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学、胆道外科学

キーワード：poloxamer ステントレス吻合 細径胆管吻合

1. 研究開始当初の背景

肝移植術後の合併症の中で、胆管合併症は最も頻度が多く肝移植におけるアキレス腱とも言われている。日本では生体肝移植による部分肝移植が多く行われるため、再建する胆管は細い傾向にあり、特に小児生体肝移植では顕著である。生体肝移植などの胆道再建においては、吻合する胆管径が細いほど手技も困難であり合併症も多くなる。また、細径胆管の吻合の際、胆管ステントチューブが挿入され術後は長期間の胆管外瘻チューブが必要となる。胆道再建において、術後ステントチューブを要しない吻合法が理想的である。

poloxamer はプロピレンオキサイドとエチレンオキサイドのブロック重合型のポリエーテル系高分子界面活性剤で、低刺激性、低毒性のため医薬品、化粧品、食品、発酵の分野で広く活用されている。また、poloxamer は温度によりその形態が変化する特性を有し 15 以下で液体となり、15 以上でゲル化する性質を持つ。この温度による形態変化という特性に着目し poloxamer を吻合時にはガイドとして胆管内に留置し、吻合後は速やかに分解することにより、吻合時の安全性を確保したステントレスの吻合が可能になると考えた。

2. 研究の目的

温度によりその形態が変化する生分解性化合物である poloxamer を用いることにより、ステントを要しない胆道再建法の開発を目指すことを目的とする。

このため、

(1) 胆管に対する poloxamer の影響、安全性の検討

(2) poloxamer を用いたステントレス吻合法の確立

(3) poloxamer を用いたステントレス吻合法の有効性、安全性の検討

以上につき検証を行う予定として研究を開始した。

3. 研究の方法

(1) 胆管に対する poloxamer の安全性の検討

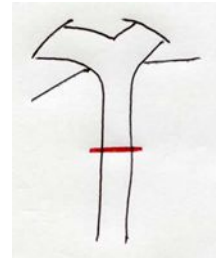
P 群；胆管内に poloxamer を注入し、冷却・加温を行う群

NS 群；胆管内に生理食塩水を注入し、冷却・加温を行う群

上記 2 群の肝機能を比較し、poloxamer の安全性を検討する。

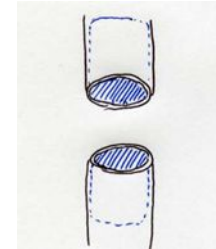
(2) ラット胆管-胆管吻合に対し poloxamer を用いたステントレス吻合法を確立する。

【吻合手技】

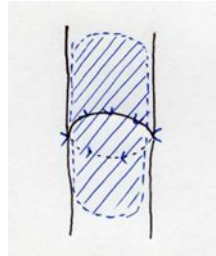


胆管を中央で離断

*離断のままでは胆管内腔は虚脱し、吻合が困難になる



胆管断端から冷却し液状となった poloxamer を注入。
内腔を確保した状態で加温しゲル化、固定する。



ゲル化した poloxamer で内腔を確保、これをガイドとし、胆管-胆管吻合を行う。



吻合後、吻合部を冷却し poloxamer を液状化し、胆管内腔から排出。

ステントレス胆管-胆管吻合の完成。

(3) poloxamer を用いたステントレス胆管吻合の有効性、安全性を検討する。

Poloxamer によるステントレス胆管吻合を行い、術後肝機能、吻合部の病理学的適評が、Burst 圧測定による吻合部の強固性を評価する。

4. 研究成果

熱変成性生分解化合物としての poloxamer の調整、確認を行った。poloxamer は常温で粉末の状態であり、それを緩衝液に融解させ試験管内にて温度変化により可逆的にゲル状液体に変化するかを観察した。18%wt/vol 常温で融解させたときは、無色透明な液体であり、加温により 40 度程度でゲル化し、再び冷却すると液体に戻る可逆的変化を観察できた。

(1)

胆管に対する poloxamer の安全性の検討では P 群、NS 群の肝機能評価(T. Bil、AST、ALT、ALP)を測定した。P 群、NS 群で有意差は認めなかった。

胆管に対するPoloxamer安全性の検討

	P	NS	p value
T.Bil	5.1 ± 1.6	3.9 ± 1.0	0.23
AST	758 ± 218	805 ± 406	0.81
ALT	485 ± 215	603 ± 399	0.69
ALP	1316 ± 782	1660 ± 1433	0.81

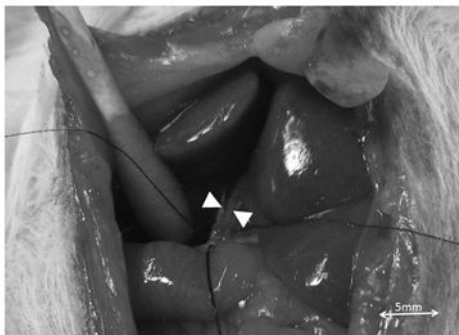
(n=6)

(2)

Poloxamer を用いたステントレスラット胆管-胆管吻合

ラットの胆管径は 1mm にも満たない個体もあり、サーフロでのカニューレションも困難で poloxamer 注入に難渋した。吻合も困難であり、導入手技としてラット門脈を用いた吻合を行った。

ラット胆管



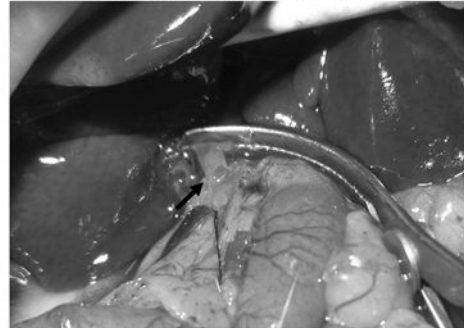
【Poloxamer を用いた細径門脈吻合】

胆管吻合に準じて門脈を離断。離断した門

脈内に poloxamer を注入し内腔を確保した。Poloxamer 注入後の門脈径は平均 2.5mm であった。

Poloxamer を注入した状態で門脈端々吻合を行った。

門脈内へのpoloxamer注入

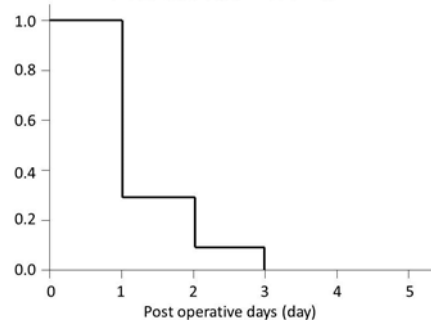


Poloxamer注入により門脈内腔が確保されている(矢印)

吻合開始時、ゲル化した poloxamer によって門脈内腔は確保されていたが、吻合をすすめるに従い内腔から poloxamer が流出し、内腔の確保が困難となった。

門脈吻合後、吻合部からの出血、閉塞で生存例は得られなかった。

門脈吻合後生存曲線



加温によりゲル化する poloxamer であるが、細径の管腔に注入した際は、細径ゆえに強度不足となり、内腔を確保するガイドとして不十分であることが認識された。

強度を高めるため、25%wt/vol で融解した poloxamer でも試みたが、操作における安定性には不十分であった。

より安定した吻合にためには細径でも十分な形状保持が可能かつ、生体への低刺激性な熱変成性生分解化合物が必要と思われた。新たな吻合手技に開発の試みを継続している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔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：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村瀬 勝俊 (MURASE, Katsutoshi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10610438

(2) 研究分担者

木村 真樹 (KIMURA, Masaki)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20422727

関野 誠史郎 (SEKINO, Seishiro)

岐阜大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：20610398

(3) 連携研究者

()

研究者番号：