

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 14 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462834

研究課題名(和文) 体幹部外傷時の大量出血に対する超分子ゲルを用いた一時的止血効果に関する基礎的実験

研究課題名(英文) Basic experiments for developing temporary packing material using a polymer gel to control solid organ hemorrhage

研究代表者

松本 尚 (Matsumoto, Hisashi)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：60242559

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ダメージコントロール手術(DCS)において、ガーゼやタオルが臓器の損傷面に固着することで生じるパッキング除去時の再出血を回避するために、シクロデキストリン(CD)を用いた超分子ゲルの研究に着目した。CD-アダマンタンゲルをブタの損傷肝のパッキングに用いたところ、複雑な形状の損傷面への密着性にはゲルの細片化が有効であること、同ゲルにはパッキングの除去時の再出血を回避できる可能性があることが判明した。本研究によって、CD-アダマンタンゲルが新たなパッキング素材として利用できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Removing of towel or gauze applied as a temporary hemostasis in damage control surgery causes for re-bleeding. This study aimed to develop a new material using a polymer gel that enables safe removal from the damaged organ after hemostatic packing. A polyacrylamide-based hydrogel containing β -cyclodextrin (CD) and adamantane (CD-Ad gel) was applied to the crushed surface of the lacerated liver of a female pig to ascertain whether it could serve as packing material for hemorrhage control. The hardness, attachment and removability of the CD-Ad gel were macroscopically evaluated. The hardness and fragmentation of the CD-Ad gel is useful in packing to the injured organ surface. This experiment suggests that the polymer gel may be used as packing material instead of conventional gauze or towel and that it does not cause re-bleeding on removal. Trauma surgeons might be able to use a revolutionary hemostatic material for abdominal organ injury.

研究分野：外傷外科学

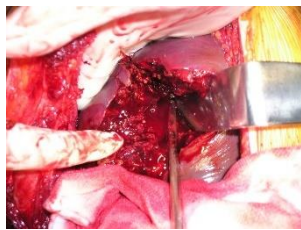
キーワード：体幹部外傷 ダメージコントロール パッキング 超分子ゲル シクロデキストリン

1. 研究開始当初の背景

重症外傷に起因する出血性ショックでは、大量出血により血小板や凝固因子が消費され、患者は現場や救急室内あるいは手術室内において、体幹および体腔が曝露され続けるので体温は著しく低下する。さらに、大量の輸液により血液は著しく希釈されるために凝固系が阻害される。また、ショックに伴う不十分な組織血流は代謝性アシドーシスを来し、これが凝固障害を助長し更なる出血を招くという悪循環—bloody vicious cycle—を形成する。この時点で手術を強行し輸血が底をつくまで手術を続行すれば、破綻した凝固機能のもとで永遠に止血を得られることはなく、予後不良の結果を招く。この悪循環を断ち切るための重要なポイントは、必要最小限の処置のみで手術を一旦終了し、低体温の是正、凝固因子の補充、循環動態の改善を図ることである。

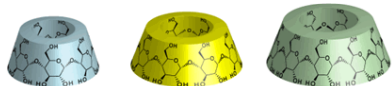
ダメージコントロール手術 (Damage control surgery:以下DCS)とは、このような出血性ショックによる低体温や代謝性アシドーシスとこれらに起因する制御不能のびまん性出血を伴った重症外傷患者に対して、出血部位や損傷臓器に対する最小限の処置のみを行う外科的治療戦略のことを指す。術者はこの状態で一旦手術を終了し、集中治療による患者の全身状態の改善を図った後に、計画的な再手術により根本的治療を行う。

DCSで最もよく用いられるのは、肝などの実質臓器の損傷面(右写真)や切離面、あるいは後腹膜からのびまん性出血に対する、ガーゼやタオルを用いたパッキングによる一時的止血である。しかしながら、これらの素材は当該臓器に強く固着するため、パッキングの除去時に再出血をきたす恐れが強く、外傷外科医はしばしばこれに悩まされることになる。DCSの成功の鍵となる幾つかの因子の一つは、このパッキングの確実性と除去時の安全性である。



2. 研究の目的

大阪大学大学院理学研究科附属基礎理学プロジェクト研究センターでは、シクロデキストリン(CD) (下図)を用いた超分子錯体の構造制御に関する研究を行っており、このCDを含むゲル(ホスト分子)に別のゲル(ゲスト分子)を結合させた超分子ゲルの研究に着目し、本研究は、この



	α -CD	β -CD	γ -CD
分子量	972	1135	1297
グルコースユニット数	6	7	8
空洞径 (Å)	4.7	6.0	7.5
空洞高 (Å)	7.9	7.9	7.9

CDゲルをパッキング素材に用いることで、確実なパッキングと安全なパッキング除去の可能性を見出すことを目的として行われた。

3. 研究の方法

実験材料として、大阪大学大学院理学研究科附属基礎理学プロジェクト研究センターからゲルの提供を受け、日本医科大学動物実験規程に従って以下の2つの実験を行った。

(実験1)

ペントバルビタールとイソフルランによる全身麻酔下で開腹されたウィスター系ラット(オス、約250g)を用い、機械的に損傷させた肝損傷面に α CDとN,N'-メチレンビスアクリルアミド(BIS)を重合させたハイドロゲルをのせ、臨床的に類似した状態を作成した。ゲルは α CDの構成(CDモノマーの濃度比)やBISの濃度比(架橋度)により硬度が異なるため、肝損傷面への適切な密着性が求められる硬度について肉眼的に検討した。

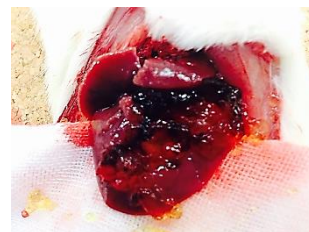
(実験2)

ペントバルビタールとイソフルランによる全身麻酔下で開腹された大ヨークシャーブタ(メス、約44.5kg)を用い、機械的に損傷させた肝損傷面に β CDとアダマンタン(Ad)、アクリルアミド(AAm)の共重合体(β CD-Ad pAAmゲル)をのせ、その上にガーゼを用いてパッキングを実施し、肝損傷面への適切な密着性、止血効果、除去時のremovabilityについて肉眼的に検討した。

4. 研究成果

(実験1)

架橋度を一定(0.5%)にしてモノマー濃度1.0%、1.25%、1.5%、2.0%の α CDゲルを試してみたが、どれも硬度が大きく、ゲルシートでは複雑な形状となる肝損傷面への密着性が不良であった。一方で、ゲルを細片化することによって密着性をよくすることが判明した(右写真)。



(実験2)

実験1での結果を踏まえ、 β CD-Ad pAAmゲルのシートを細片化した(下写真)。



β CD-Ad pAAmゲルは高伸縮性と相互に密着する性質を持つため、細片化したゲルを自由な形状にした上で(右写真)、これを肝損傷面に充填し、上からガーゼで圧迫することでパッキングを行うことができた(下写真)。



ゲルの除去時は損傷面との癒着は認められなかった。

損傷肝を作成



密着させた細片ゲルを充填



ガーゼで圧迫



本研究は当初、ホスト分子 α CD を導入した高分子ヒドロゲルと、光応答性ゲスト分子であるアズベンゼンを導入した高分子ヒドロゲルとが特異的に接着し、接着したゲル集積体に紫外光・可視光を照射するとこれらのゲルを脱着できる現象を利用して、機能性パッキング材料を開発することを目的に計画された。その基礎段階として実験 1 においては、臓器損傷面に対するホストゲルの密着性を確認したが、硬度に問題があることが判明した。また、*in vivo* において光応答性ゲルの接着力が臨床上のパッキング力に及ばないことなども確認された。ただ、ゲルの細片化による臓器損傷面への密着性が改善することが得られた。この間、附属基礎理学プロジェクト研究センターにおいて高伸縮性、強靱性、自己修復性を持つ β CD-Ad pAAm ゲルの開発が行われたため、実験 2 では実験動物をより臨床環境に近似するブタに変更した上で、 β CD-Ad pAAm ゲルのパッキング素材としての可能性を検討した。

2 つの実験の結果より、複雑な形状の損傷面への密着性にはゲルの細片化が有効であること、 β CD-Ad pAAm ゲルにはパッキングの除去時の再出血を回避できる可能性があることが判明した。一方で、血液が密着した細片ゲル間に入り込んだ際には、その接着性が阻害されることが示唆された。ゲルの特長が血液によってどの程度の影響を受けるかは、まだ明らかにされていない。また、 β CD-Ad pAAm ゲルを構成する β CD、Ad、pAAm は、それぞれ生体への影響が無いことが確認されているが、これらが共重合体となった際の影響(毒性)については未確認である。臨床上のパッキングは通常 24~48 時間であることが多く、また、パッキングは除去され永久的に生体内に残る素材ではないため、大きな問題にはならないことが予想されるものの、 β CD-Ad pAAm ゲルの生体への影響に関しては臨床応用上、重要な課題である。

本研究の限界は、損傷肝を作成したブタは、安定した循環動態であったため出血傾向もなく、ゲルによるパッキングの止血効果の判定が困難であったこと、損傷面への密着性はあくまで肉眼的な評価になっていることである。

本研究によって、 β CD-Ad pAAm ゲルが新たなパッキング素材として利用できる可能性が示されたことは、外傷外科医にとってパッキング除去時の再出血を回避できる点で極めて高いインパクトがあると思料される。今後は、より大きな損傷面に確実に密着するゲル形状の検討、ゲルと損傷臓器面の顕微鏡的観察、止血剤とのコンビネーション、出血性ショック+出血傾向実験モデルに対する適用、などについて検討する必要がある。

<引用文献>

1. H Matsumoto, K Mashiko, Y Sakamoto, N Kutsukata, Y Hara, H Yokota: A new look at criteria for damage control surgery. *J Nippon Med Sch* 7: 13-20, 2010.
2. 松本 尚, 林田和之, 益子一樹, 三木隆久, 本村友一, 安松比呂志, 益子邦洋: 重症肝損傷の外科的治療成績と課題. *Jan J Acute Care Surgery* 1: 67-71, 2011.
3. 松本 尚, 林田和之, 益子一樹, 三木隆久, 本村友一, 安松比呂志, 益子邦洋: 膵損傷に対する pancreas preservation 手術の意義. *Jan J Acute Care Surgery* 2: 2012.
4. S Tamesue, Y Takashima, H Yamaguchi, S Shinkai, A Harada: Photoswitchable Supramolecular Hydrogels Formed by Cyclodextrin and Azobenzene Polymers. *Angew Chem* 122: 7623-7626, 2010.
5. K Yamauchi, A Miyakawa, Y Takashima, H Yamaguchi, A Harada: Switching from α -Cyclodextrin Dimer to pseudo [1] Rotaxane Dimer through Tumbling. *Org Lett* 12: 1284-1286, 2010.
6. A Harada, R Kobayashi, Y Takashima, A Hashizume, H Yamaguchi: Macroscopic Self-Assembly through Molecular Recognition. *Nature Chem* 3: 34-37, 2011.
7. H Yamaguchi, R Kobayashi, Y Takashima, A Hashizume, A Harada: Self-Assembly of Gels through Molecular Recognition of Cyclodextrins: Shape Selectivity for Linear and Cyclic Guest Molecules. *Macromolecules* 44: 2395-2399, 2011.
8. J Hu, A Hashizume, A Harada: Photoregulated Switching of the Recognition Site of α -Cyclodextrin in a Side Chain Polyrotaxane Bearing Two Recognition Sites Linked with Oligo(ethylene glycol). *Macromol Chem Phys* 212: 1032-1038, 2011.
9. H Yamaguchi, Y Kobayashi, R Kobayashi, Y Takashima, A Hashizume, A Harada: Photoswitchable gel assembly based on molecular recognition. *Nature Communications* 3: 2012, 603.

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 2 件)

1. H. Matsumoto, K. Mashiko, H. Yasumatsu, T. Motomura, F. Nakayama, T. Sakamoto, Y. Hattori, H. Iida, K. Okada, T. Seo, Y. Konda, M. Kujou, M. Gomi, N. Saito, T. Yagi, Y. Hara, H. Yokota: Fundamental experiment of developing temporary packing material using polymer gel to control solid organ hemorrhage. 17th European Congress of Trauma and Emergency Surgery, 2016.4., Vienna.
2. 松本 尚、原 義明、八木貴典、益子一樹、齋藤伸行、飯田浩章、本村友一、中山文彦、岡田一宏、安松比呂志、横田裕行: 超分子ゲルを用いたダメージコントロール手術時のパッキング素材の開発. 第44回日本救急医学学会総会・学術集会. 2016.11., 東京.

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本 尚 (MATSUMOTO, Hisashi)
日本医科大学・医学部・教授
研究者番号: 60242559

(2)研究分担者

八木 貴典 (YAGI, Takanori)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00445785

益子 一樹 (MASHIKO, Kazuki)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 40614805

安松 比呂志 (YASUMATSU, Hiroshi)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80614809

(3)連携研究者

原田 明 (HARADA, Akira)
大阪大学・大学院理学研究科・特任教授
研究者番号: 80127282

山口 浩靖 (YAMAGUCHI, Hiroyasu)
大阪大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号: 00314352

橋爪 章仁 (HASHITSUME, Akihito)
大阪大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号: 70294147

高島 義徳 (TAKASHIMA, Yoshinori)
大阪大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号: 40379277