

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08641

研究課題名（和文）膵液瘻予防のための新規ハイドロゲル製剤の開発

研究課題名（英文）Development of a novel method of prevention for pancreatic fistula using hydrogel sheets

研究代表者

田村 孝史（Tamura, Takafumi）

筑波大学・医学医療系・研究員

研究者番号：20633192

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：膵切除術後の膵液瘻は生命に関わる重篤な合併症であるが、確実な予防法が存在しない。新規開発したハイドロゲルシートの膵液瘻予防効果を検証した。ラットの膵臓を切離して膵液瘻モデルを作製し、ハイドロゲルシートを切離部位に貼付することで、既存の医療材料よりも高い効果をもって膵液瘻を予防できた。動物実験における長期使用による安全性も問題なく、今後の膵液瘻予防の新たなアプローチとなる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術手技が画期的な進歩を遂げた現在の医療においても、膵切除術後の膵液瘻の発生率は依然として高値である。膵液瘻は入院期間の増加や致死的な結果を招くこともあり様々な対策が考えられてきたが根絶に至っていない。生体への安全性を担保した上で高い柔軟性・引張強度を持ち、低い膨潤性と弾力性を併せ持つ新規ハイドロゲル製剤は動物実験において高い精度で膵液瘻を予防しており、今後の外科医療において革新的な方法となり得る。

研究成果の概要（英文）：Post operative pancreatic fistula is a serious life-threatening complication, but there is no definitive preventive measure. The effect of the newly developed hydrogel sheet on preventing pancreatic fistula was verified. By dissecting the rat pancreas to create a pancreatic fistula model and attaching a hydrogel sheet to the dissection site, pancreatic fistula could be prevented with a higher effect than existing medical materials. There is no problem with the safety of long-term use in animal experiments, and it will be a new approach for the prevention of pancreatic fistula in the future.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵液瘻 ハイドロゲル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

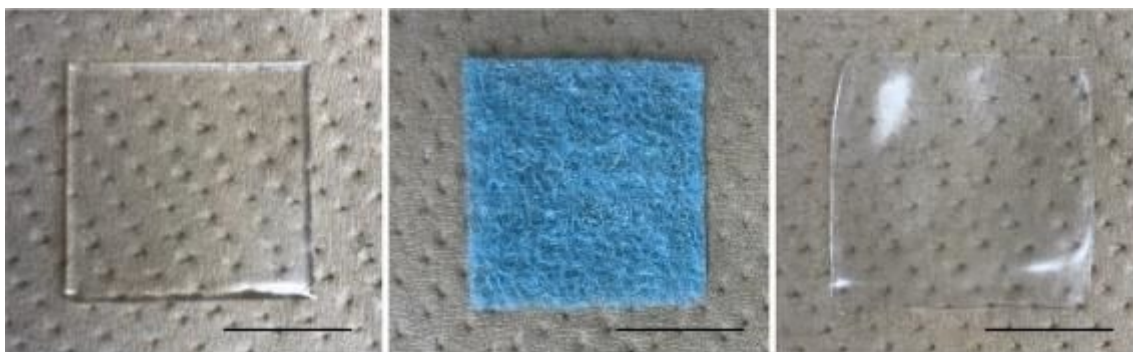
手術手技が画期的な進歩を遂げた現在の医療においても、膵切除術後の膵液瘻の発生率は、膵頭十二指腸切除術で 13-45%、膵体尾部切除で 30-50%と依然として高値である。膵液瘻は致死的な結果を招くこともあり、その予防のためこれまで様々な方法が考案されてきた。しかしながら、手術手技の改良はもはや限界に達していると考えられ、予防のための医療材料も皆無であることから新たなアプローチによる膵液瘻予防法の開発は急務である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生体への安全性を担保した上で高い柔軟性・引張強度を持ち、低い膨潤性と弾力性を併せ持つ新規ハイドロゲル製剤を開発すること、そしてハイドロゲル製剤が膵液瘻を予防できるのかその効果を検証することである。

3. 研究の方法

ポリビニルアルコール (PVA) の一種である Exceval® を凍結融解法でハイドロゲルシートに調製した。ラットの膵管および膵臓実質を切離し、膵液瘻を誘発した。膵液瘻発生部位にハイドロゲルシートを貼付した。48 時間後に腹水中の膵酵素値を測定した。比較対照物質として、膵切離部位の膵液瘻予防材として臨床で使用されているポリグリコール酸フェルトの Neoveil® と創傷被覆材として臨床で使用されているハイドロゲル製剤である VIEWGEL® を同様の条件下で比較した。



VIEWGEL® (左), Neoveil® (中央), ハイドロゲルシート (右)。

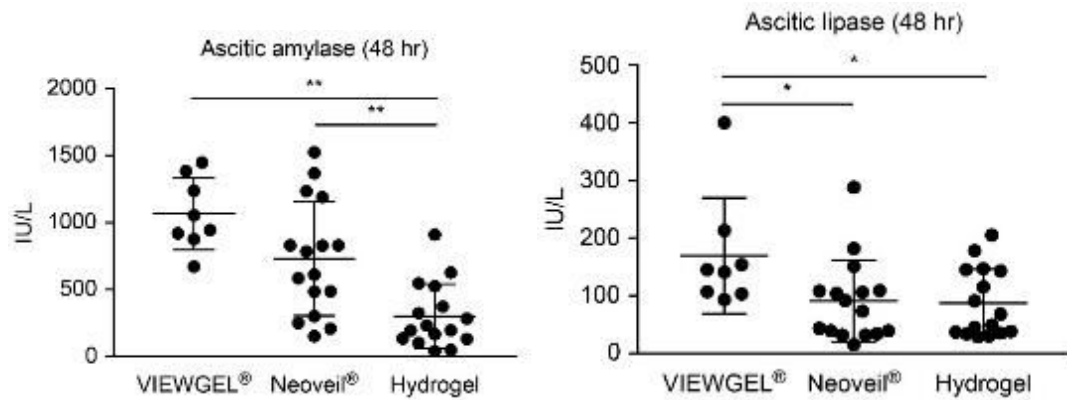
Scale bar = 10 mm.

4. 研究成果

(1) 膵液瘻ラットモデルの開発

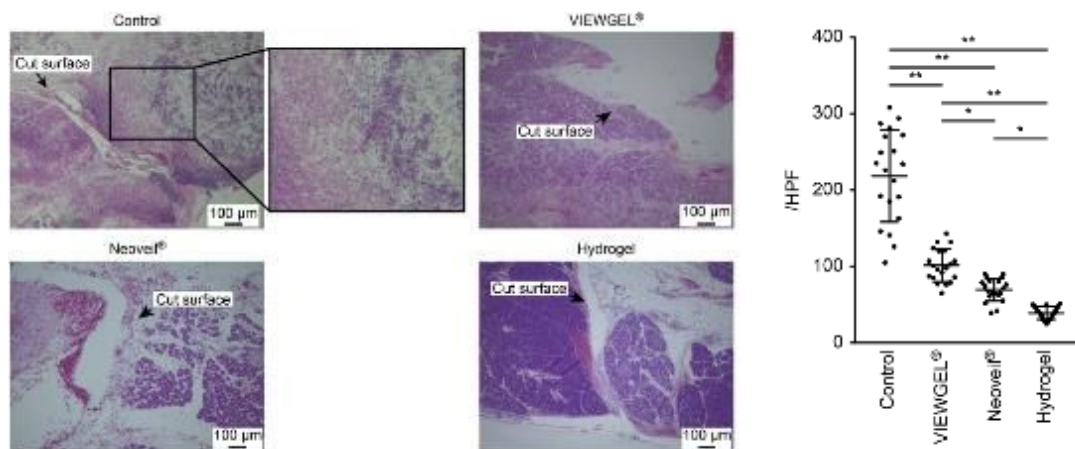
既報では、ラットの膵管は 4 つに分類される。脾動静脈を温存し、膵実質と膵管の脾管を切離することで膵液瘻を誘発した。VIEWGEL®、Neoveil®、ハイドロゲルシートを膵切離部位に貼付した。術前および術後 48 時間の腹水中のアミラーゼとリパーゼの値を測定したところ 48 時間後に上昇を認め、膵液瘻を確認できた。

リパーゼはそれぞれ 2279.8 ± 3395.2 、 169.5 ± 100.6 、 90.4 ± 71.0 、および 86.8 ± 59.8 IU/L であった。

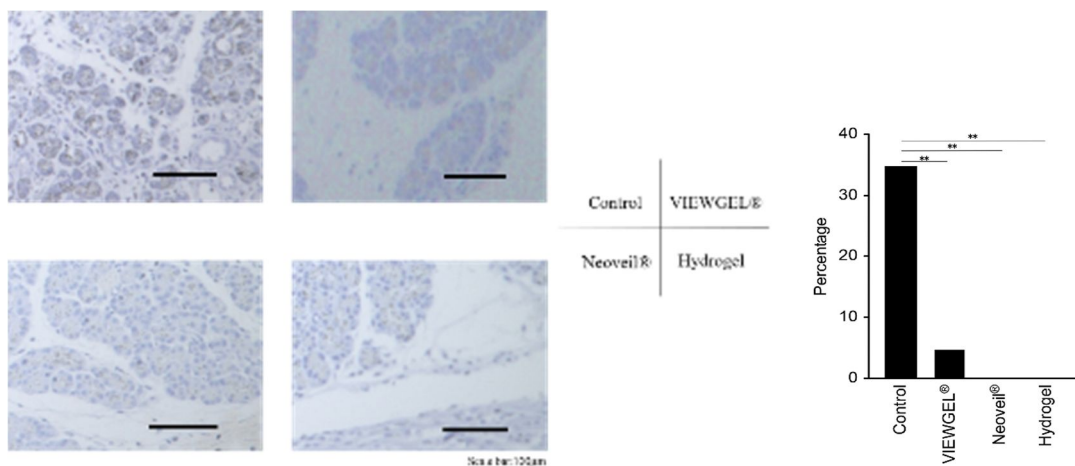


(4) 病理組織学的検討および免疫組織学的検討

高倍率 20 視野で各群で組織を HE 染色で観察した。コントロール群、VIEWGEL®群、Neoveil®群、ハイドロゲルシート群において炎症細胞数はそれぞれ 218.4 ± 60.2 /HPF、 101.6 ± 21.5 /HPF、 69.4 ± 14.8 /HPF、および 39.2 ± 8.4 /HPF であった。



炎症の指標である IL-6 を発現する腺房細胞は、コントロール群の膵臓組織で特に観察された。



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 Kemmochi Akira, Tamura Takafumi, Shimizu Yoshio, Owada Yohei, Ozawa Yusuke, Hisakura Katsuji, Oda Tatsuya, Kawano Yayoi, Hanawa Takehisa, Ohkohchi Nobuhiro	4. 巻 28
2. 論文標題 A novel hydrogel sheet prevents postoperative pancreatic fistula in a rat model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 192 ~ 201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jhbp.867	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 劔持明、田村孝史、久倉勝治
2. 発表標題 新規ハイドロゲル製剤を用いた膵液瘻治療法の開発
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 劔持明、田村孝史、久倉勝治
2. 発表標題 新規ハイドロゲル製剤を用いた膵切除術後の膵液瘻治療
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 劔持明、田村孝史、久倉勝治
2. 発表標題 新規ハイドロゲル製剤の膵液瘻予防効果の検討
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

〔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	大河内 信弘 (Ohkohchi Nobuhiro) (40213673)	筑波大学・医学医療系・客員教授 (12102)	

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