

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16521

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）Innovative pancreas ligation device for distal pancreatectomy

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） 4,900,000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繋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。申請者は膵液瘻予防を目的として、“膵組織を損傷せず、動脈血流を温存しながらの膵断端閉鎖が可能な膵断端処置具”を開発した。膵液瘻予防効果の比較では、自動縫合器における膵液瘻+腹腔内膿瘍発症率は膵断端処置具よりも有意に高値であった。摘出膵の病理学的検証では、自動縫合器で閉鎖した膵断端にはステイプルによる膵管損傷、動脈損傷、膵組織壊死を認めたと、本器具の結紮部、膵断端に損傷を認めず、正常膵組織が広範に存在していた。本研究では、膵断端処置具が膵液瘻予防、膵組織壊死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（自動縫合器法、手縫い法、小腸パッチ法）の問題点として、(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点が挙げられる。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ため、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膵断端閉鎖法の開発に新たな展開をもたらすと期待できる。

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 no effective method of pancreatic stump closure. To reduce the incidence of pancreatic fistula, we developed a “pancreas ligation device” that enables pancreatic stump closure while preserving arterial blood flow without damaging the pancreatic tissue. The linear stapler group had a significantly higher rate of pancreatic fistula + intra-abdominal abscess than the pancreas ligation device group. Pathological verification of the removed pancreas showed pancreatic duct injury, arterial injury, and pancreatic tissue necrosis due to closure by the linear stapler. No damage was observed at the ligation site or at the pancreatic stump after closure with the pancreas ligation device, and normal pancreatic tissue was extensively present. The pancreas ligation device may contribute to the prevention of pancreatic fistula and pancreatic tissue necrosis.

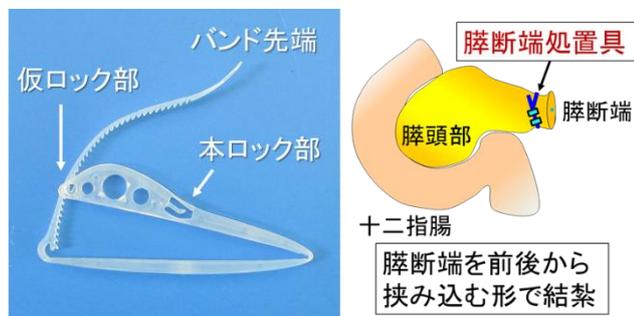
研究分野：医療機器開発 肝胆膵外科

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

### 1. 研究開始当初の背景

脾癌をはじめとする脾腫瘍に対する根本的治療法は脾切除術である。脾体尾部の脾腫瘍に対する標準術式は脾体尾部切除術であるが、術後脾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、脾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、脾癌予後悪化の独立した危険因子でもある。脾体尾部切除術後の脾液瘻予防を目的として、自動縫合法、手縫い法、小腸パッチ法等の脾断端閉鎖法が各施設で試みられているが、脾液瘻発生率は高く、未だに有効な脾断端閉鎖法が存在しない。

申請者は脾体尾部切除術後の脾液瘻予防を目指し、“脾組織を損傷せず、動脈血流を温存しながらの脾断端閉鎖が可能で脾断端処置具”を新規に開発し（図1）、その効果についてブタを用いた実験で検証を重ねてきた。これまでの実験結果から、本器具による脾断端閉鎖は十分な脾液瘻予防効果、脾壊死予防効果があると判断した。しかしながら、自動縫合法と本器具との比較検討が行われておらず、自動縫合法や本器具が脾組織に与える影響も十分検討されていない。



【図1】脾断端処置具と使用イメージ

### 2. 研究の目的

本研究ではブタを用いて、自動縫合法、本器具の脾液瘻予防効果を比較すること、自動縫合法、本器具が脾組織、周囲臓器に与える虚血性変化や病理学的変化を評価することを目的とする。研究の最終目標は、「本器具の開発を完了させ、治験、薬事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の取得を目標とする。

### 3. 研究の方法

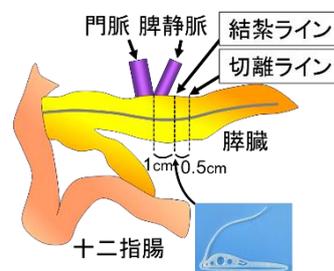
本研究では、脾体尾部切除術における自動縫合法と本器具（生体吸収性ポリマー）の脾液瘻予防効果を比較検討する。また、その時間経過で自動縫合法、本器具が脾組織に与える虚血性変化、病理学的変化についても評価する。計画していた研究項目は下記の通りである。

A. 自動縫合法、本器具の脾液瘻予防効果（術後1週間）を評価し、統計学的に比較検討する  
 2022年度：ブタを用いて脾体尾部切除術を施行し、自動縫合法、本器具の脾液瘻予防効果（術後1週間）を評価する。  
 2023年度：実験を継続し、所有するデータと共に統計学的に比較する。

B. 自動縫合法が脾組織に与える虚血性変化、病理学的変化を評価する  
 2022年度以降：実験Aの剖検後に脾臓を摘出し、病理学的に評価する。

#### 【脾切離方法】

- (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：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、脾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、切離ラインで脾臓を切離する。  
 (ii) 自動縫合法：切離ラインを自動縫合器で圧挫、切離する。
- (3) 術後1週間生存させた後に剖検し、腹水採取、脾臓摘出を行い、腹水アミラーゼ値を測定する。脾液瘻を腹水アミラーゼ値 > 血清アミラーゼ値 × 3 と定義した。

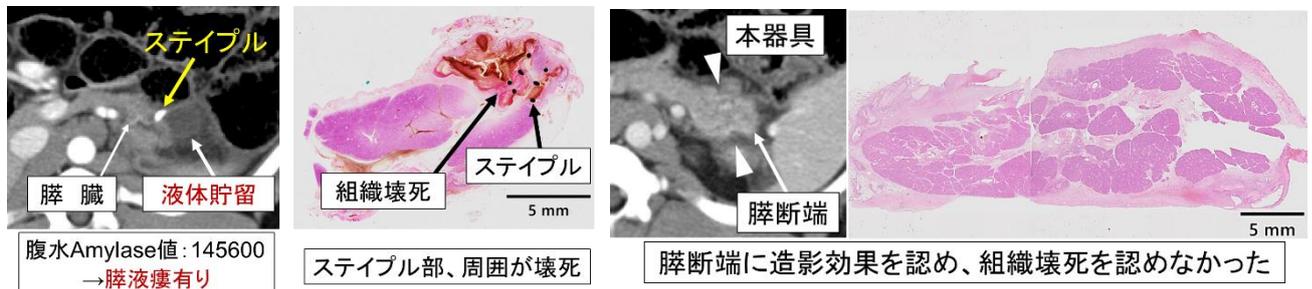


【図2】結紮・切離ライン

#### 4. 研究成果

##### 【自動縫合器と腓断端処置具の腓液瘻予防効果の比較(In-vivo)】

自動縫合法(8例)では4例の腓液瘻、1例の腹腔内膿瘍を認めた。腓液瘻症例では、ステイプル部とステイプル部周囲組織に壊死を認めた(図3)。腓断端処置具(8例)では腓液瘻、腹腔内膿瘍を認めなかった。腓断端には正常腓組織を広汎に認めた(図4)。自動縫合法における腓液瘻+腹腔内膿瘍発症率は腓断端処置具よりも有意に高値であった( $P=0.026$ )。現在、追加実験を検討している。



【図3】1週間後のCTと病理(自動縫合法)

【図4】1週間後のCTと病理(本器具)

##### 【自動縫合器の病理学的検証】

剖検で摘出した膵臓の病理学的検証では、ステイプルによる動脈損傷、ステイプル部の組織壊死を認めた。また、ステイプル部以外の組織壊死も認めた。現在も自動縫合法、腓断端処置具の病理学的検証を進めている。

##### 【今後の展望】

今後も自動縫合器、腓断端処置具の腓液瘻予防効果の比較検討、病理学的検証を継続し、非臨床試験の準備を進めていく。

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, Ryusuke Ae, Hiroshi Kawahira, Naohiro Sata	4. 巻 15(9)
2. 論文標題 Pancreas Ligation Device for Distal Pancreatectomy: An Ex Vivo Follow-Up Porcine Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e44771
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.44771	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 1件/うち国際学会 0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76回 手術手技研究会（招待講演）
4. 発表年 2022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（生体吸収性ポリマー）”の開発状況
3. 学会等名 第49回 日本膵切研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兼田 裕司, 木村 有希, 齋藤 晶, 小泉 大, 笹沼 英紀, 山口 博紀, 佐久間 康成, 川平 洋, 堀江 久永, 細谷 好則, 味村 俊樹, 北山 丈二, 佐田 尚宏
2. 発表標題 外科医が主導するクラスIV医療機器開発と医工連携・知財化の重要性 膵断端処置具開発の経験を通して
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

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、PCT/JP2022/034734	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 臓器断端処置具	発明者 兼田裕司	権利者 学校法人自治医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、EP18849290.4	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

〔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
---------	---------