

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592029

研究課題名(和文) 結紮を必要としない微細縫合器の開発に関する研究

研究課題名(英文) Animal implant research on small suturing device which eliminates knot tying

研究代表者

小野 稔(Ono, Minoru)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：40270871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：内視鏡下・ロボット補助下で、冠状動脈バイパス吻合を可能とする縫合デバイスを作成した。このデバイスは結紮を必要としないことが特徴である。まず、デバイスの強度および生物学的安全性を確認した。次に、ウサギ頸動脈バイパスやブタ冠状動脈バイパスを作成して、術後慢性期(1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月)におけるグラフト開存性や病理組織学的評価を行った。開発したデバイスを使用した群と市販の縫合糸を使用した群とを比較すると、吻合開存性と組織侵襲性がともに同等であることが示された。以上より、新たな冠状動脈縫合デバイスは安全でかつ有効であることが示された。今後の内視鏡下・ロボット補助下での効果の評価が期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed a new suturing device which enables to perform coronary artery bypass surgery under endoscopic and/or robotic assistance. First, we confirmed sufficient stretch-resistant forces and acceptable biological safety of this device. Then, we created chronic models of rabbit carotid artery bypass using jugular vein and swine off-pump coronary artery bypass using bilateral internal thoracic arteries, comparing regular suture and this new device. Graft patency and grade of inflammatory cell infiltration were similar between two groups. Thereby, it was shown that this new suturing device is safe and effective. Evaluation of efficacy of this suturing device in endoscopic and/or robotic condition is warranted.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：低侵襲手術 冠状動脈バイパス術 内視鏡手術 ロボット手術

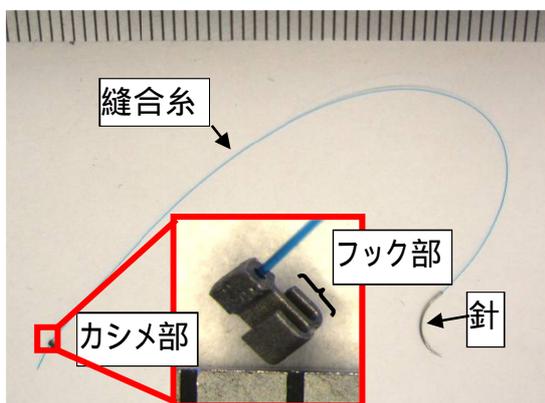
## 1. 研究開始当初の背景

(1). 心臓外科において縫合糸を用いないで吻合を行うための様々なデバイスが開発されてきた。生体糊や合成接着剤が試みられたが、確実な出血の制御が不可能であった。末梢血管吻合用に開発されたクリップを細口径血管吻合用にデザインして臨床応用した報告が見られたが普及しなかった。U Clip はその後ロボット補助下の心臓手術に応用され、現在に至っている。しかしながら、U Clip は価格が高く、一般の開胸下の CABG では連続縫合と比較した優位性がなく、ロボット手術という限られた術式でしか有効性が発揮できないという短所を有する。

(2). 通常の CABG における血管吻合において吻合時間の短縮と手技の一般化を可能とすることが期待して開発された静脈グラフト近位側吻合デバイスは複数あるが、遠隔期開存性が不良であるために販売中止となった。CABG 遠位側吻合を自動で行うというコンセプトは近位側自動吻合器の技術を応用して臨床で使用されるようになった。いずれも開存性が不良であったために市場撤退を余儀なくされた。現在使用できるシステムは C-Port のみである。

## 2. 研究の目的

研究代表者は、東京大学工学部およびオリンパス株式会社研究開発センターと共同で半自動吻合デバイスを開発した。図 1 に示すように、市販されている 7-0 ポリプロピレン糸の自由端に固定



(図 1)

具を圧着させた単純な構造である。固定具部分を拡大したものが図 1 の拡大図である。高さ 0.9mm、横幅 0.5mm、奥行き 0.5mm の錨の形状をしており、ステンレス鋼から YAG レーザー加工で切り出して製作する。ヒトで臨床使用の実績がある SUS316L を使用する。縫合糸の自由端は専用孔を通したのちに圧着して固定されている。フック部には糸を添わせると自然に入り込むように誘導溝が彫られている。糸を引っ張った状態でフック部分を持針器でつまむと、フック部の溝が圧着されて糸が抜けなくなっている。

このデバイスの最も重要な利点は結紮を必要としないという点である。結節縫合のみならず、吻合の一部分または全周にわたる連続縫合も可能と考えられ、結紮が困難な心臓深部における血管吻合、さらには内視鏡やロボット補助下の血管吻合を容易にする可能性を有している。本研究においては、この半自動吻合デバイスの最適サイズを研究し、さらに動物における長期植込みを行い、吻合デバイスとしての安全性と有効性を評価しようとするものである。

## 3. 研究の方法

### (1). 引っ張り強度試験

デバイスの縫合糸固定部の強度を確認するために引っ張り強度試験をオリンパス株式会社研究開発センターおよび東京大学工学部で行い、固定部からの縫合糸脱落や断裂が引っ張り強度の安全規定値以下で起こらないことを確認する。

### (2). 毒性および感作試験

固定具の生体に対する毒性および感作試験を行う。

### (3). ウサギ頸動脈バイパス実験

ウサギ頸動脈を用いた血管吻合モデルを作成した。急性期実験では両側頸動脈を同種他系のウサギの腹部大動脈をグラフトとして用いてバイパス手術を行い、吻合時間、吻合前・吻合後の血液流量、造影検査をデバイス群 (D 群) およびコントロール群 (C 群: 通常縫合糸) で検査し比較、

検討した。吻合後、血液流量の測定および造影検査を行った。8羽のウサギ（各群4羽）に対して実施した。

慢性期実験として、グラフトには同側頸静脈を使用して、急性期実験と同様の頸動脈バイパスモデルを作成した。1ヵ月、3ヶ月、6ヵ月の各期間でデバイスの安全性、有効性を評価した。評価項目は手術時の吻合時間、吻合直後の血液流量、各観察期間での血管造影検査、血液流量、吻合部の病理検査である。1ヵ月8羽（D:4羽、C:4羽）、3ヶ月10羽（D:5羽、C:5羽）、6ヵ月4羽（D:2羽、C:2羽）を作成した。

#### (4). ブタ冠状動脈（CABG）バイパス急性実験

8頭のLWDブタを用いて行った。左右の内胸動脈をskeletonizeして採取した。ヘパリンを300単位/kg 静脈内投与し、心拍動下に左内胸動脈 - 冠状動脈左前下行枝、右内胸動脈 - 右冠状動脈バイパス術を行った。

6頭はデバイスを用いて、2頭は通常縫合糸で冠状動脈吻合を行い、吻合時間、吻合後の血液流量、冠動脈造影検査を行った。

#### (5). ブタ CABG バイパス慢性実験

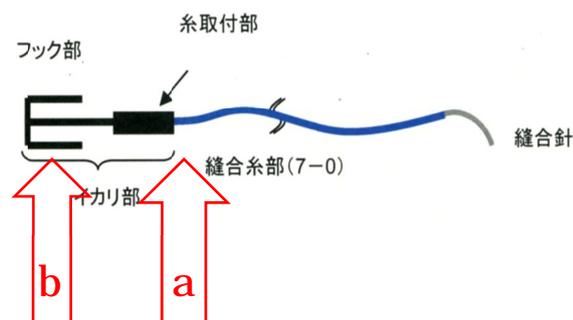
慢性モデルでは、急性期と同様の CABG を行ったあと、1ヵ月、3ヶ月、6ヵ月の各期間生存させ（期間中はバイアスピリン 100mg を 1日 1回内服）デバイスの有効性、安全性を評価した。1ヵ月モデル5頭（D4頭、C1頭）、3ヶ月モデル5頭（D4頭、C1頭）、6ヵ月モデル3頭（D2頭、C1頭）に対して実施した。術中の吻合時間、各期間後の血液流量、血管造影、吻合部の病理検査を評価項目とした。

### 4. 研究成果

#### (1). 引っ張り強度試験

デバイスの縫合糸固定部の強度を確認するために引っ張り強度試験をオリンパス株式会社研究開発センターおよび東京大学工学部で行った。ポリプロピレン糸と固定具部分の接続部（図2a）および、縫合糸をフック部に通して固定された部

分（図2b）の2カ所について、それぞれ引っ張り



(図2)

実験を各10回行い、いずれの部分の強度も対象とした7-0縫合糸破断規格強度を上回っていて、強度的に十分であることが示された。

#### (2). 毒性および感作試験

コロニー形成阻害試験、モルモットによる感作性試験、ウサギによる比内反応試験を実施した。いずれも、毒性・安全性に問題がないことが確認された。

#### (3). ウサギ頸動脈バイパス実験

ウサギ頸動脈バイパス急性期実験の結果を示す。吻合時間については、中枢側吻合の平均19.1分（D群）、17.4分（C群）、末梢側吻合の平均18.0分（D群）、17.0分（C群）と中枢側、末梢側で両群に有意差を認めなかった。バイパス流量については、両群とも吻合後に低下を認めたが、その低下は平均で、-2.88ml/min（D群）、-7.88ml/min（C群）と両群に有意差を認めなかった。血管造影検査においては16個の吻合部のうち（C群8個+D群8個）、C群で1個のみ閉塞を認めたがその他の吻合部には閉塞、50%以上の狭窄を認めなかった。

ウサギ頸動脈バイパス慢性期実験では、吻合時間、D群が15.6±0.5分、C群が16.6±0.9分とデバイスを用いた方が短縮する傾向が見られた。血管造影検査では、1ヵ月モデルでは各群1羽ずつの血管閉塞を認め、3ヶ月モデルでも各群1羽ずつの血管閉塞を認めた。両群での開存率の差は

認められなかった。

吻合部を切除し、ホルマリン固定・パラフィン包埋の後、動脈、静脈、デバイス(または糸のみ)が含まれる面で切片を作製した。Hematoxylin-Eosin および Elastica-van-Gieson 染色を行った。

D 群では、1 ヶ月の時点でデバイス周囲にマクロファージやリンパ球、顆粒球などの炎症細胞の浸潤および異物肉芽の形成がみられ、吻合部の血管内膜は増生していた。3 ヶ月後には細胞浸潤および肉芽増生は減少傾向となり、内膜増生もピークを過ぎていた。6 ヶ月後はさらに異物反応は沈静化し、デバイス周囲にわずかな単球が見られるのみであった。すべての切片でデバイスは血管外膜に圧着しているのみで、過度の異物反応を惹起している像は見られなかった。C 群では縫合糸周囲の線維増生が明らかで、炎症細胞の浸潤は D 群と同程度であった。D 群と同様に、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月の経過で炎症反応は沈静化していた。

各観察期間で、リンパ球、マクロファージ、顆粒球の数、増生線維の厚み、肥厚内膜の厚みは、すべての期間で有意差を認めなかった。

#### (4). ブタ CABG 急性実験

吻合時間は、左内胸動脈 - 左前下行枝で D 群 19.0 分、C 群 15.5 分、右内胸動脈 - 右冠動脈で D 群 22.3 分、C 群 24.5 分と両群に有意差を認めなかった。バイパス流量もすべての吻合で良好な値が得られ、両群で有意差を認めなかった。血管造影については、右内胸動脈 - 右冠動脈吻合の D 群、C 群でそれぞれ 1 例ずつ狭窄がみられた。

#### (5). ブタ CABG 慢性実験

吻合時間は、左内胸動脈 - 左前下行枝で D 群 20.6 分、C 群 16.5 分で有意差はなかったが、右内胸動脈 - 右冠動脈では D 群 20.9 分、C 群 29.5 分 ( $p < 0.05$ ) とデバイス群で有意に短かった。バイパス流量は、左内胸動脈 - 左前下行枝で D 群 29.8 ml/min、C 群 58.5 ml/min で、右内胸動脈 - 右冠動脈では D 群 46.7 ml/min、C 群 33.54 ml/min と両群で有意差を認めなかった。

慢性期モデルは、吻合部周囲には数種の炎症細胞浸潤が認められた。吻合糸の周囲には異物が見られた。炎症細胞の浸潤は、両群ともに同等に認めるものの、時間経過とともに徐々に炎症反応が消退化していた。

#### (6). 考察と結論

本研究では、まず作成したデバイスの強度および生物学的安全性を in vitro 実験に確認し、臨床応用への安全性が担保されることが示された。

大動物実験を実施する前に、縫合糸や吻合デバイスの初期動物実験でよく行われるウサギの頸動脈バイパスを施行した。バイパス術後慢性期におけるグラフト開存性や病理組織学的検討による細胞浸潤や内膜肥厚の評価を行い、開発したデバイス縫合糸が通常の市販の縫合糸と比較して、組織侵襲性が同等であることを示した。

より臨床に近いモデルによる縫合デバイス評価のために、ブタにおける心拍動下冠状動脈バイパスモデルを作成した。造影検査による遠隔期の開存率では両群ともすべての吻合で狭窄を認めず良好な開存率が得られた。

病理評価においては、デバイス群では顆粒球数とマクロファージ数において、6 ヶ月後は 1 ヶ月後に比べ細胞数が減少していくことが示された。線維増生では、コントロールの個体数が少なかったため統計学的有意差は示せなかったが、デバイス群に比べコントロール群でより増生する傾向が見られた。これは、吻合糸の結紮部分に対して異物反応として有意に炎症性の線維増生が起こりやすいことを反映しているものと考えられた。対してデバイスを用いた切片ではこの反応は比較的抑えられており、生体適合性ステンレスのデバイスは、血管侵入や細胞浸潤・内膜肥厚などを引き起こさないものと考えられた。

#### 5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] (計 4 件)

1. Itoda Y, Panthee N, Tanaka T, Ando T, Sakuma I, Ono M: Development of a suturing device for anastomosis for small

caliber arteries. J Artif Organs 2014; 17: 88-94

DOI 10.1007/s10047-013-0749-6

2. Itoda Y, Panthee N, Tanaka T, Ando T, Sakuma I, Ono M: Use of a new device for distal coronary anastomosis – pig model -. Proceedings of IEEE-EMBC 2013. 3166
3. 井戸田佳史、Nirmal Panthee、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：新しい冠動脈吻合用デバイスの研究～ブタ冠動脈バイパス手術での前臨床試験～ . 日本コンピュータ外科学会雑誌 2013; 15: 160-161
4. 小野 稔、小林英津子、安藤岳洋、許 俊鋭、佐久間一郎：インテリジェント手術支援ロボット - その要素技術と周辺機器の開発 - . 医学治療 2014; 26: 40-46

[ 学会発表 ] (計 7 件)

1. Ono M, Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I: A new suture device for distal coronary artery bypass surgery. 2013 Annual Meeting of International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery. June 12-15, 2013, Prague, Czech Republic
2. Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I, Ono M: Use of a new device for distal coronary anastomosis –pig model–. 35<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. July 3-7, Osaka, Japan
3. 井戸田佳史、Panthee Nirmal、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：新しい冠動脈吻合用デバイスの研究 - ブタ冠動脈バイパス手術での前臨床試験 - .第 22 回日本コンピュータ外科学会大会 . 2013 年 9 月 14 ~ 16 日 東京
4. Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I, Ono M: Use of A New Suture Device For Distal Coronary Anastomosis -Swine Coronary Artery Bypass Model. Joint International Congress of 51<sup>st</sup> Annual Meeting of Japanese Society of Artificial Organs and

5<sup>th</sup> Congress of International Federation for Artificial Organs. Sept 27-29, 2013, Yokohama, Japan

5. 井戸田佳史、Nirmal Panthee、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：新しい冠動脈末梢側吻合デバイスの研究 - ブタ冠動脈を用いた実験モデルでの報告 .第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会 . 2013 年 10 月 16 ~ 19 日 仙台
6. 井戸田佳史、Panthee Nirmal、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：内視鏡手術で利用可能な新しい冠動脈末梢吻合用デバイスの研究 . 第 26 回日本内視鏡外科学会総会パネルディスカッション . 2013 年 11 月 28 ~ 30 日 福岡
7. 井戸田佳史、Panthee Nirmal、安藤岳洋、佐久間一郎、小野 稔：新しい冠動脈末梢側吻合デバイスの研究 - 慢性期動物モデルでの報告 - .第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会 . 2014 年 2 月 19 ~ 21 日 熊本

[ 産業財産権 ] (計 1 件)

名称：組織結紮デバイス  
発明者：小野 稔  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：特許願2014-109480号  
出願年月日：26年5月28日  
国内外の別：国内

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

小野 稔 (ONO, Minoru)  
東京大学医学部附属病院・心臓外科・教授  
研究者番号：40270871

(2) 研究分担者

佐久間 一郎 (SAKUMA Ichiro)  
東京大学・大学院工学系研究科・教授  
研究者番号：50178597