

2024年度 新産業創出研究会「研究成果報告書」

「鏡視下手術に使用する生体吸収性結紮クリップの研究開発」

[広島大学 教授] [日向 信之]

1. はじめに

近年、低侵襲の鏡視下手術やロボット支援手術が胸部、腹部、泌尿器の領域で広く実施されている。この手術では血管や尿管の処置において、安全で確実な止血、手術時間短縮、簡便性の観点から結紮クリップが標準的に使用される。この結紮クリップは高強度、高弾性のチタンやポリアセタール樹脂で作られているが、手術後に体内に残存するため、稀に合併症の問題を引き起こす。例えば、腎臓や膀胱の手術において尿路に非吸収性クリップが異物として残存した場合、これを核として難治性の尿路結石が形成され、再手術が必要になる。このため臨床現場では、体内遺残がない生体吸収性の結紮クリップが必要とされている。



図1 市販の樹脂製結紮クリップ

A: 生体吸収性クリップと専用アプライヤー

B: 非分解性クリップと専用アプライヤー

引用元: Y.Matsui, et al., *Am Surg.* 78(11):1228-31. 2012

図1は国内で薬事承認されている結紮クリップの一例である。Aは生体吸収性クリップであるが開口幅が小さく、操作性が悪いため臨床使用は限られている。臨床医は開口幅が大きいBタイプの形状で生体吸収性のクリップを求めているが、今だ実現されていない。

そこで本開発では、患者のQOLに配慮し再手術が不要となるような、外科医が求める操作性、性能、安全性を満足する生体吸収性の結紮クリップの開発を目指す。クリップ開発は血管組織が完全に癒合する1~2か月密着保持する強度を維持し、治癒後は生体内で分解して吸収される材料の開発が鍵となる。本研究では既存の非吸収性ポリマー（ポリアセタール）に代替し得る強度を有し、尿路の中で適切な速度で分解する生体吸収性ポリマーを開発し、泌尿器領域での実現可能性を検討する。

2. 概要

鏡視下手術やロボット支援手術では、血管や尿管の閉鎖のために結紮クリップが標準的に使用される。しかし、既存の結紮クリップは半永久的に体内に残存することによる合併症リスクがあることから、所定期間経過後は体内に遺残しない生体吸収性の結紮クリップの開発を目指している。本研究会では本開発にとって最も重要である独自の生体吸収性材料を開発し、その性能を検証した。

3. 研究成果および今後の課題

3-1. 生体吸収性材料の選定

まず結紮クリップとしての性能を発揮するために必要な生体吸収性材料の物性目標値を定め、各種生体吸収性材料のブレンド比検討を行った。様々な材料の組み合わせ、配合比によりブレンドした候補材料は、シート状に成形し、引張試験、曲げ試験等により物性評価を行った。

その結果、複数の候補材料が物性目標値を達成、もしくは目標値に近い値を示したため、次にそれら候補材料を用いて結紮クリップの試作を行った。クリップは射出成形により作製するため、まず成形用の金型設計、製作を行った。今回は材料についての検討が主目的のため、形状は暫定的に

他社類似品クリップで最も臨床上的の評価が高い製品の形状を模擬して設計した。作製したクリップの一例を図 2 に示す。また結紮クリップはアプライヤーと言われる器具に装着して使用する部位にデリバリーした後、アプライヤーを使って閉鎖するのが一般的であるが、本開発品も他社類似品と同様の使用方法を想定している。そこで他社品アプライヤーを用いて本開発品で模擬血管を閉鎖したところ、問題なく結紮することができたことからコンセプト検証は問題ないことを確認した。



図 2 試作した生体吸収性クリップ



図 3 アプライヤーにセットした時の様子

3-2. in vitro 評価

本開発品は生体内で血管などの管を数か月単位で閉鎖する性能が必要となるため、in vitro 分解試験にて管の閉鎖性能維持期間を評価した。模擬血管に、試作した各種クリップを挟み、その状態で保存液に浸漬し、所定期間経過後、外観観察および耐圧試験として血圧相当の圧力を模擬血管にかけたときのリークの有無を評価した。その結果の一例を図 4 に示す。例えば配合 A では外観上問題なく管を閉鎖できているように見えるが、耐圧試験を行うとリークがみられたり、配合 B や C では数日以内にロックが外れたり、クリップの一部が破損するなどの問題が生じた。一方で配合 D では 30 日目の観察でも異常はみられず、耐圧試験でもリークせず閉鎖性能を維持していることが確認できた。その他の配合でも同様の評価を実施し、本報告を行う時点で、最大 2 か月の性能維持を達成する配合を見出すことができた。

配合	A	B	C	D
分解試験前				
分解試験後	 13日時点で閉鎖圧0	 3日以内にロック外れ	 ロック時に割れが発生	 30日時点で閉鎖状態の維持を確認

図 4 各種ブレンドポリマーで作製したクリップの in vitro 試験結果

3-3. ウサギを用いた in vivo 分解挙動評価

In vitro 分解試験により確認された分解挙動が生体でも同様となるか確認するため、ウサギを用いて評価を実施した。ウサギの膀胱内と、膀胱近傍の組織にそれぞれ試作クリップを留置し、2, 4, 8 週間後に剖検を行い、試作クリップの状態を確認した。その結果、膀胱近傍組織に留置した試作クリップ

を回収し、外観、重量、分子量、体積測定により評価を行った。評価の結果、時間経過による外観上の変化は特にみられず、重量、体積については数パーセントの減少、分子量については約半分まで減少していた。この結果は in vitro 分解試験の結果と大きな差分はなかったことから、今後は in vitro 試験にて材料の検討を行い、最適な材料を決定する方針とする。なお、埋植した部位は炎症等の合併症は認められなかった。



図5 膀胱近傍組織に包摂された試作クリップ(左)と、生体から取り出した試作クリップ(右)

3-4. ブタを用いたクリップの血管閉鎖性能評価

試作クリップの血管閉鎖性能を評価するため、ブタの腎動脈を閉鎖する試験を実施した。ブタ腎動脈の2か所に試作クリップでクリッピングを行い、その間をカットし、血液の漏出有無を確認したところ、血液のリークは確認されず、血管閉鎖性能を有することが確認できた。(本試験では、時間経過による血管閉鎖性能については確認していないため、今後実施する予定である)



図6 ブタ腎動脈をクリッピングした様子

3-5. 今後の課題

現在クリップの形状は類似他社品を模擬しているため、本開発で選定した生体吸収性材料に適したオリジナル形状を新たに設計する必要がある。今後も材料と形状の2つの観点を中心とした条件検討を行い、要求仕様を満たすクリップの開発を進める必要がある。また今後は開発品の安全性についても検討が必要であり、動物実験等により詳細な評価を実施する必要がある。

4. おわりに

本研究では、外科医が求める操作性、性能、安全性を満足する新たな生体吸収性の結紮クリップの開発を目指し、可溶性ポリマーを用いたクリップの試作検討を行った。In vitro 試験、ブタ動脈結紮にてクリッピングが可能であることが確認された。また現時点の配合でウサギの生体内で8週間閉鎖を維持できていることが確認され、外観上周囲への悪影響も認めなかった。今回の研究で、生体吸収

性クリップ開発の礎となる結果を確認することができた。

5. 本研究の今後の計画

本研究結果を元に、今後はより長期間の閉鎖維持が可能となるクリップの配合、形状の検討を進めていき最終的には医療機器への上市を目指していく。

6. その他

(1) 出願特許(タイトル・出願番号・発明者・特許権者など)

なし

(2) 投稿論文(タイトル・学会名等)

なし

(3) 本研究会の参加企業・団体名

株式会社ジェイ・エム・エス