

厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業
総括研究報告書

結紮を必要としない微細縫合系の開発に関する前臨床試験
(H25-医療機器-一般-002)

研究代表者： 小野 稔 東京大学医学部附属病院 心臓外科 教授

冠動脈バイパス手術(CABG)は、虚血性心疾患に対する治療として重要な位置を占めており、本邦では年間約 2 万例行われている。本邦では、胸部正中切開での人工心肺を使用しない心拍動下 CABG が主流であるが、欧米では小切開下手術やロボット手術なども実施されている。しかし冠動脈やグラフト血管は小口径で、血管吻合には高度の技術を要するため、小切開下狭小スペースや内視鏡下で CABG を行うのは困難を極める。低侵襲手術の利点としては、手術侵襲を軽減し日常生活への早期復帰を促進することが挙げられる。しかしながら技術的制約のために CABG では低侵襲手術が定着しにくい。われわれは、狭小スペースや内視鏡下での小口径血管吻合を簡便にする目的で、新しい冠動脈末梢側吻合用デバイスを開発した。

我々が開発したデバイスは、市販のポリプロピレン糸の自由端に小さなステンレス製の固定具を圧着した単純な構造をしている。最大の利点は結紮を要さないことであり、連続吻合の後に固定具に設けられた溝に糸を滑り込ませて、持針器で固定具をつまむと溝が圧着されて糸が固定される。結節縫合のみならず、吻合の一部または全周にわたる連続縫合も可能で、結紮が困難な心臓深部における吻合、さらには内視鏡やロボット補助下の吻合も容易にする可能性を有している。直視下での前実験では、デバイスの有効性、安全性をブタ冠動脈バイパスモデルによる長期埋め込み実験より評価した。結果、吻合時間、吻合後の血液流量においてデバイスの従来の縫合系に対する非劣性が示され、病理評価による炎症所見について安全性が示された。

本研究では、鏡視下手術でのデバイスの有効性、安全性をウサギ頸動脈バイパスモデルによる実験により評価した。16 羽のニュージーランドホワイトラビットを用いた。全例、全身麻酔下に右側頸静脈を採取し、それを同側の頸動脈にブリッジ状に吻合した。7 羽はデバイスを用い、9 羽にはコントロールとして従来の縫合系を用いた。急性期の評価項目として、吻合時間、手術時間、血液流量を測定した。また、1 か月、3 か月、6 か月に犠牲死を行い、慢性期の評価項目として、血管造影による吻合部評価、血液流量を測定し、病理評価を行う予定である。急性期評価項目では、吻合時間や手術時間は有意にデバイス群が短縮された。慢性期の評価は現在施行中である。

A. 研究目的

冠動脈バイパス手術（CABG）は狭心症や心筋梗塞、虚血性心筋症などの虚血性心疾患に対する積極的血管再建療法として、経皮的冠動脈形成術（PCI）と並んで重要な位置を占めており、本邦では年間 15,521 件の手術（2010 年、Isolated CABG のみ）が行われている。CABG の歴史は浅く、1960 年代に Dr. Favaloro らによって Cleveland Clinic で行われたのが最初である。当時は人工心肺を使用して心停止下に冠動脈吻合が行われていたが、この時代から小口径血管を縫合糸によって連続縫合し糸を結紮するという手技の基本部分は現代でも変わっていない。その後、人工心肺による脳血管障害や腎機能障害、出血などの合併症発生を背景に、1990 年代より人工心肺を用いない off-pump CABG が報告され始め^[3]、心臓の拍動による動きを制御するスタビライザーや、吻合時に無血野を確保する CO₂ ブLOWER、吻合中に冠動脈血流を維持するコロナリーシャントチューブなどの技術が開発され、より定着した術式となってきた。現在本邦において約 60% の CABG が off-pump で行われている。

一方他の外科領域と同様、心臓外科においても 1990 年代中頃から低侵襲手術の概念が導入され、胸骨正中切開を行わない MIDCAB（Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass：左前側胸部の小切開のみで冠動脈バイパス手術を行う）が開発され、ICU 滞在期間や入院期間の短縮の効果が謳われるようになった^[4]。図、に MIDCAB での開胸創を示す。

図 MIDCAB での開胸創と吻合準備の様子

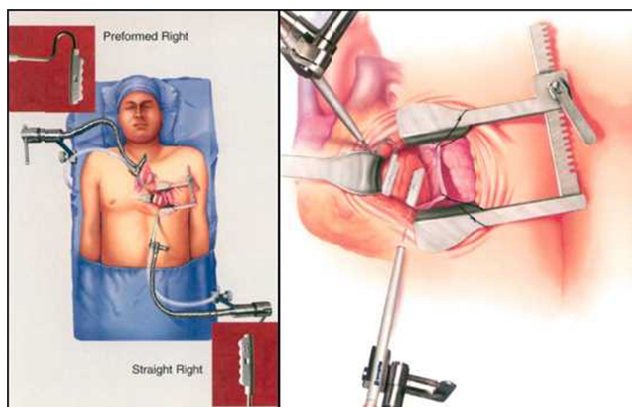
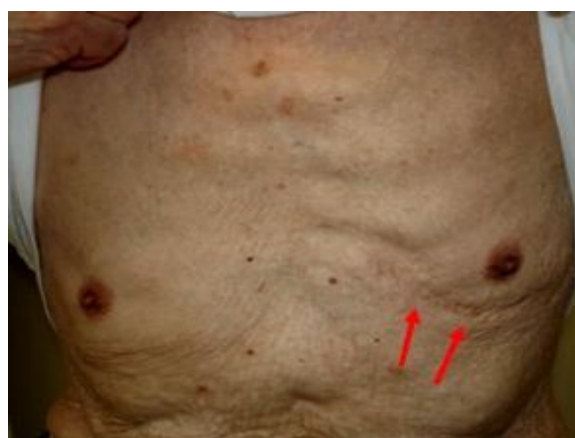


図 MICAB での術後創部



しかし MIDCAB は術野の制限から吻合可能所が限定される欠点があり、現在では非常に限られた症例に行われるに過ぎない。

低侵襲手術の概念をさらに追及して生まれてきたものが、いわゆるロボット手術である。現在、消化器外科や泌尿器科、婦人科では da Vinci®（Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA）システムが広く世界で使用されている。da Vinci®システムは当初心臓手術の低侵襲化を目指して開発が進められたものであるが、冠動脈手術におい

てロボット手術を応用するための障壁はいくつか指摘されている。その最も大きな理由として挙げられているのは前述の連続吻合とそれに続く結紮が非常に難しいということである。世界的にみても本邦においても da Vinci®システムを冠動脈バイパス術に研究目的で使用した例はみられるがごく一部であり、汎用されているとは言い難い。da Vinci®システムを図 1 に示す。

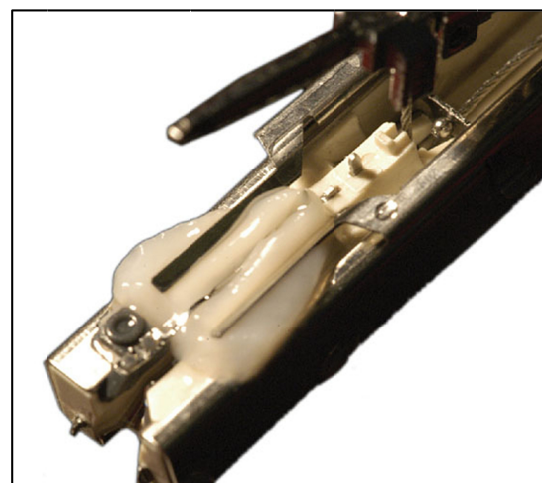
図 1 da Vinci®システム



これまで冠動脈吻合をより簡便にする目的で、縫合糸を用いない種々の吻合用デバイスが開発されてきた。末梢側吻合用に種々の生体糊や生体接着剤が開発されたが、完全な止血が困難である点や組織に過度の癒着を起こす可能性が示唆され実用化には至らなかった。ロボット手術における血管吻合を容易にする目的で、2002年小野らは U Clip® (Medtronic, Inc. Minneapolis, MN, USA) を使用した CABG の安全性と有用性についての臨床試験の成績を報告した。U Clip®はその後ロボット補助下の心臓手術 (CABG や僧帽弁手術) に応用されたが価格が高く、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、内視鏡下小切開下手術や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しており 2010 年には市場撤退を余儀なくされている。現在使用できるシステムは C-Port® (Cardica, Inc., Redwood City, CA, USA)のみである。図 2 にその構造を示す。C-Port®は内蔵されたカッターとステンレス製 staple で冠動脈切開と結節吻合をワンアクションでほぼ同時に完遂することができ、オフポンプ CABG にも使用可能なシステムである^[10-13]。しかし価格が高価であることから使用している施設は世界的にもごく少数である。

図 2 C-Port



このような背景を踏まえ、我々は冠動脈末梢側吻合用の半自動吻合デバイスを開発した。直視下での前実験では、ブタ冠動脈バイパスモデルを用い、従来の縫合糸との比較を行った。結果、吻合時間、吻合後の血液流量においてデバイスの従来の縫合糸に対する非劣性が示され、病理評価による炎症所見について安全性が示された。

本研究では、鏡視下手術にて動物への長期埋め込み実験を行い、デバイスの鏡視下での有効性、安全性を評価することが目的である。

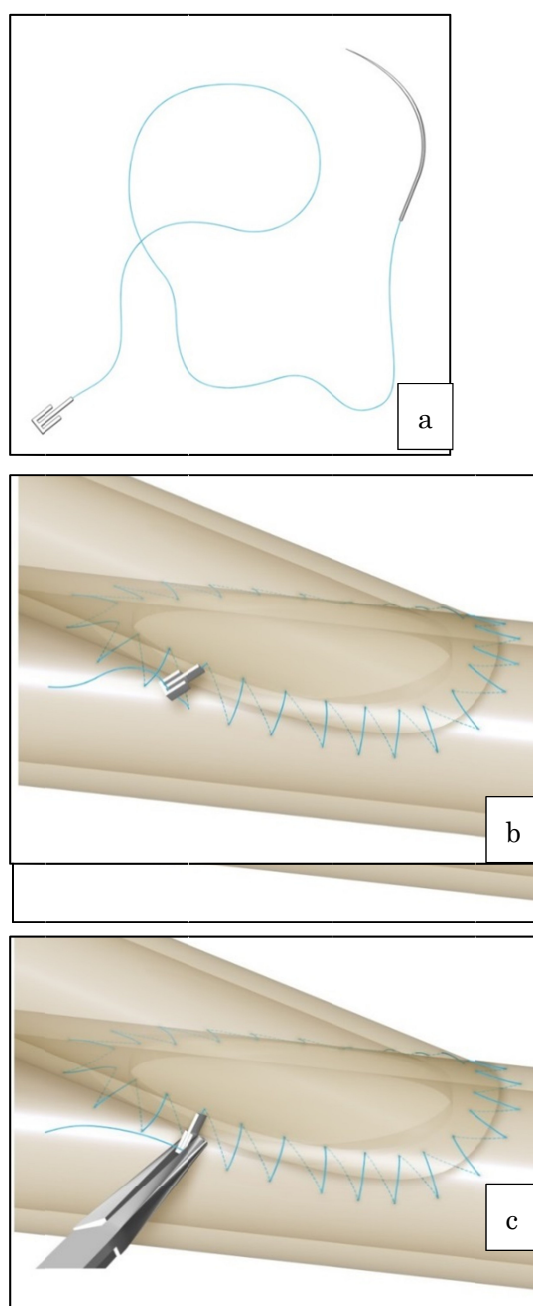
B. 研究方法

1. デバイスデザイン

私は当大学工学部及びオリンパス株式会社 (Tokyo, Japan) と共同で冠動脈末梢側吻合用の半自動吻合デバイスを開発した。図 a に示すように、市販されている 7-0 または 8-0 polypropylene 糸の自由端にステンレス製の固定器具を圧着した単純な構造である。固定器具部分は生体適合性に優れた SUS316L ステンレスを使用しており、YAG レーザー加工により製作されている。高さ 0.9mm、横幅 0.5mm、奥行 0.5mm の錨型の形状をしており、通常連続吻合の後、縫合糸固定器具に掘られた溝に通した状態で溝を持針器でつまんでつまむことにより溝がつぶされ、糸と器具が固定されるという原理である。図 b-d に示すように従来の連続吻合の後、前述の方法で糸と器具を固定し余分な糸を切ることで吻合が完了する。例えば 7-0 の糸であれば通常 7 回から 8 回結紮する手技がこの単純な操作により省略される。深部術野の場合、手が入り辛いいため 7-8 回もの結紮操作は困難であるし、内

視鏡術野であればノットプッシャーなどを使用して、毎回結紮のために縫合糸を術野スペースから出す必要があるため、結紮が省略できることは吻合操作全体にとって大きなメリットであると考えられる。

図 開発した吻合デバイスの構造と使用方法



デバイスを構成する各部について説明を加える。ステンレス部分は SUS316L という医療用ステンレスを原材料にしており、CAD (computer aided design) により設計し YAG レーザーで切り出したものである。設計の詳細を図 に示す。また、鏡視下手術に際し、以前の形状よりもより縫合糸をデバイスに固定しやすいように、糸取り付け部に角度を持たせるように改良を施した (図)。

図 ステンレス部分の設計図

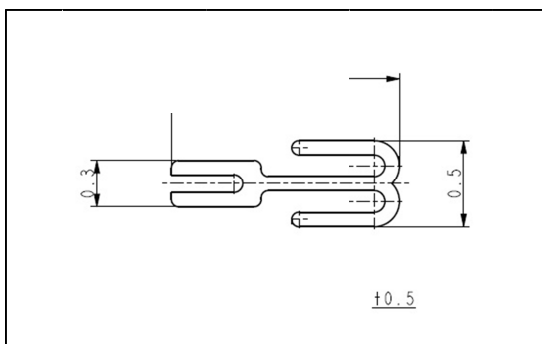
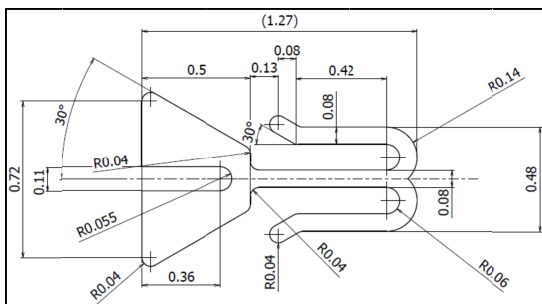


図 改良版の設計図



SUS316L はすでにボディピアスや整形外科用ネジ、冠動脈ステントなどに使用されており生体に対する安全性が実証されている。開発した企業内で施行した生体反応実験 (図) でも、いずれも優れた生体適合性を示した。

図 日本食品分析センターで行われた SUS316L の生体反応実験

試験材料：生体適合性ステンレス (SUS316L)

1 . コロニー形成阻害試験：

細胞毒性なし

2 . 感作性試験 (モルモット)：

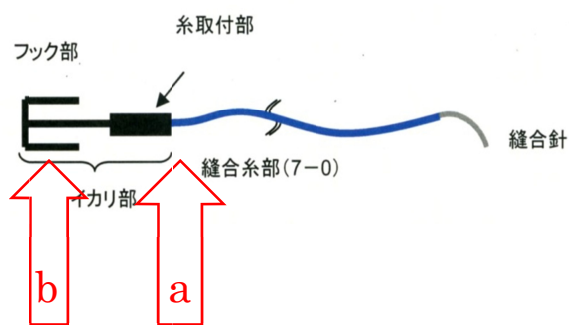
皮膚反応なし

3 . 皮内反応試験 (ウサギ)：

紅斑・浮腫・出血・壊死なし

また、ステンレス部分と糸との接合部の強度試験についても企業内で行われた (図)。糸とステンレス部分の接続部は 2 ヲ所 (図 a と b) あり、それぞれについて引っ張り実験を行い、reference となる 7-0 polypropylene1 糸と同程度の強度があることが示された。

図 オリンパス株式会社で行われたデバイスの強度実験



試験材料：縫合デバイス本体引っ張り試験

a. デバイスと 7-0 縫合糸接続部 (n = 10)

強度 1.008 N

b. 縫合糸カシメ部 (n = 10)

強度 1.531 N

(Reference: 7-0 縫合糸破断強度規格 : 1.08 N)

デバイスに用いられる糸は通常の冠動脈吻合に使用される 7-0 または 8-0 polypropylene 糸である。これは 1.5-2.0mm 程度の（冠動脈のような）小口径血管を吻合するのに適した太さである。長さは、直視下手術では 20cm としたが、内視鏡手術用に新たに 5cm を作成した。どちらも、通常の糸（45～60cm）と比べかなり短い。これは、徒手的な結紮を要さないこと、狭小スペースでの糸の取り回しがしやすいこと、内視鏡カメラで全長が観察できることを考慮してこの長さとした。

2. 動物実験

ニュージーランドホワイトラビット（NZW：New Zealand white rabbit, 東京実験動物株式会社, Tokyo, Japan）をケタラール 100mg、キシラジン 40mg の筋注により麻酔導入し、以後 45 分おきにケタラール 50mg、キシラジン 20mg の追加投与を行い麻酔を維持した（ケタラールの追加は 1 回のみとした）。呼吸は自発呼吸を維持し、マスクにて 3～6 L/分の酸素を吸入させた。頸部正中に 1%キシロカイン（アストラゼネカ株式会社, Tokyo, Japan）2.5ml を用いて局所麻酔を行った後、正中を切開し、右側頸動脈を露出した。次に、同側の頸静脈を剥離し、ヘパリン 1000 単位を耳介に確保した静脈ルートから静注した。1.5～2.0cm 程度の間隔をおいて結紮し、その間を切断して遊離グラフトとした。

吻合手技

7 羽はデバイスを用い（D 群）、コントロールとして残りの 9 羽には従来の縫合糸（8-0 Prolene® ETHICON, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan）を用い（C 群）

吻合を行った。

頸動脈の中枢側と末梢側をブルドック鉗子でクランプし、15 番メスを用いてまずは中枢側を切開し、1.25mm のコロナリーシヤント（日本メドトロニック株式会社, Tokyo, Japan）を挿入した。中枢側と末梢側に 2 点支持の糸をかけた（D 群では、中枢側と末梢側に頸動脈外内、グラフト内外にかけ、C 群では、同様に糸かけを行った後、3 回結紮を行った）。2 点支持までは直視下に行い、連続吻合直前に内視鏡外科手術用トレーニングボックス（エンドワークプロ®、株式会社京都科学, Kyoto, Japan）の上半分のポート部分を術野に被せ、そのポートからフレキシブル硬性鏡（VISERA ELITE®, オリンパス株式会社, Tokyo, Japan）を挿入し、鏡視下手術を再現した（図）。また、鏡視下吻合には、バルブゲート持針器®、バルブゲート鑷子®（株式会社ユニメディック, Osaka, Japan）を用いて行った。

図 術野にエンドワークプロ®を被せ、VISERA ELITE®を挿入した写真



鏡視下手術に移り、まずは NZW の左側を中枢側から末梢側へ、頸動脈側外内、グラフト内外の運針で連続縫合を行い対側の糸と固定した(図 - a)。次にもう一方の糸で、NZW の右側を末梢側から中枢側へ、グラフト外内、頸動脈内外の運針で連続縫合を行い、対側の糸と固定し(図 - b)、端側吻合を行った。

図 - a 右側吻合時の写真

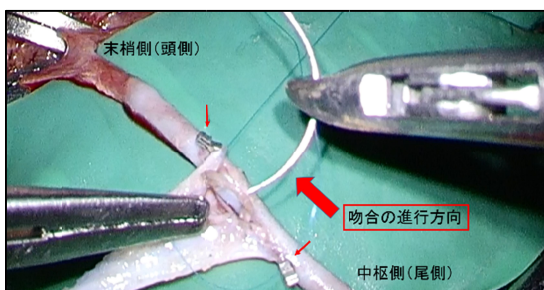
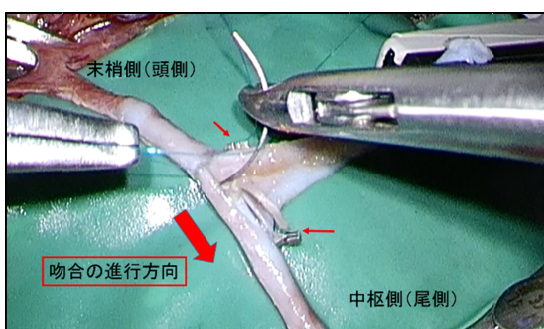


図 - b 左側吻合時の写真



小さい矢印は、デバイスを示している。

中枢側吻合終了後、頸動脈のクランプを解除し、止血を確認した後、再度クランプを行った。次に末梢側も同様に吻合を行った(図 - a)。両側の吻合が終了した後、

吻合間の頸動脈を結紮切離した(図 - b)。

図 - a 吻合終了時の写真

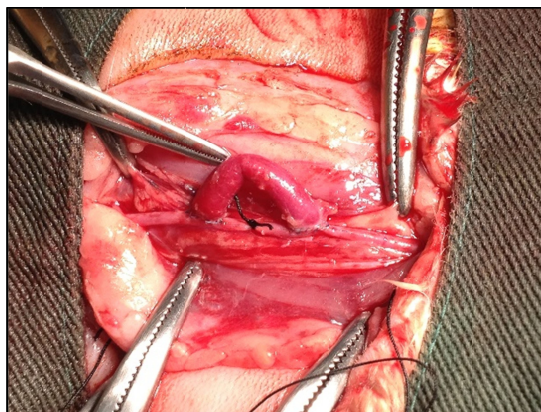
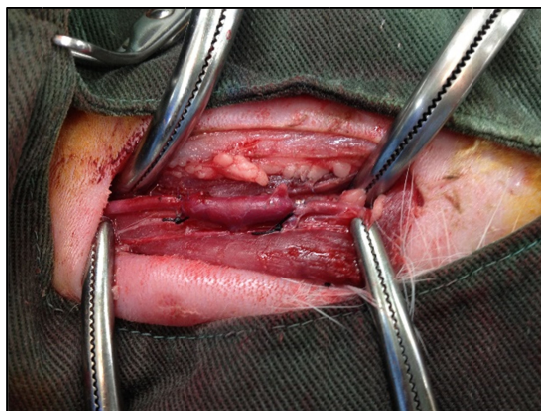


図 - b 吻合間の頸動脈を結紮切離した後の写真



急性期実験では D 群 7 羽、C 群 9 羽の全 16 羽において、下記の項目について評価を行った。

吻合時間

鏡視下での左側の吻合開始から右側の吻合終了までの時間と定義し、中枢側と末梢側で測定した。

手術時間

頸部正中の皮膚切開開始から、縫合閉鎖終了までの時間と定義し、測定した。

血液流量

吻合終了直後に VeriQ (日本ビー・エックス・アイ、Tokyo, Japan) を用いてグラフト血流を測定した。

慢性実験では今後2例追加して計18羽を D 群 4 羽と C 群 4 羽は1か月後に、D 群 3 羽と C 群 3 羽は3か月後に、D 群 2 羽と C 群 2 羽は6か月後に再度全身麻酔を導入し、吻合部を露出、切除して下記の評価を行う。

血管造影検査

右大腿動脈より 5Fr シースを留置し選択的に左右頸動脈にカテーテルを挿入して C-arm X ray system を用いて吻合部を観察する。血管造影剤として Iomeprol (Iomeron®, Eisai, Tokyo, Japan) を注入して吻合部狭窄の有無を FitzGibbon Criteria^[13] により評価する。FitzGibbon Criteria を下表に示す。

FitzGibbon Criteria

- A: stenosis under 50%
- B: stenosis upper 50%
- C: occlusion

病理学的検査

- ✓ 各観察期間において、NZW を犠牲死後、吻合部を切り出し 10%ホルマリンで固定する。5 μ m の切片を作製し

Hematoxylin-eosin (HE) 染色および Elastica-van-Gieson (EVG) 染色を行い次のような項目を評価する。

内膜肥厚：吻合部の内膜肥厚の最も厚い場所で厚さを測定し、グラフト壁との厚みとの比を算出する。

- ✓ 線維増生：デバイス(C群では縫合糸)周囲の線維増生の有無を観察しもっとも厚い場所で厚さを測定する。
- ✓ 細胞浸潤：高倍率視野($\times 40$)において、デバイスの周囲で最も炎症細胞浸潤の多い2か所を選び、リンパ球、顆粒球、マクロファージの数を数え上げ2か所の平均値を算出し評価する。

各観察期間の間、通常の餌とともに NZW に 10mg/day のアスピリンを経口摂取で与えた。

また、統計学的処理については、吻合時間、手術時間、血液流量を Microsoft Excel に入力し各サンプルから平均値 \pm 標準誤差 (SE) の値を出力した。平均値の差の検定には Student の t 検定を SPSS を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

C. 実験結果

1. 吻合時間

図 - a に中枢側の、図 - b に末梢側の吻合の平均吻合時間を示す。中枢側吻合では、D 群 : 18.9 ± 3.3 分、C 群 : 21.3 ± 7.0 分であり、有意に D 群が短時間であった ($p=0.029$)。末梢側吻合では、D 群 : 13.3 ± 2.5 分、C 群 : 22.3 ± 4.8 分であり、こちらも有意に D 群が短時間であった ($p=0.0008$)。

図 - a 中枢側吻合時間

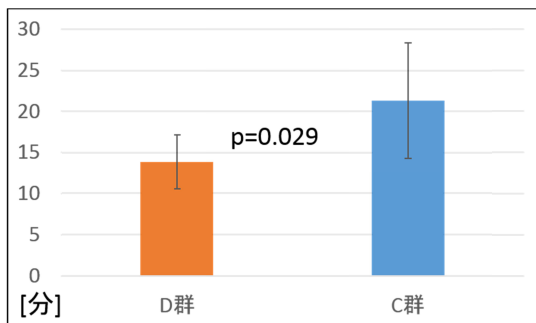
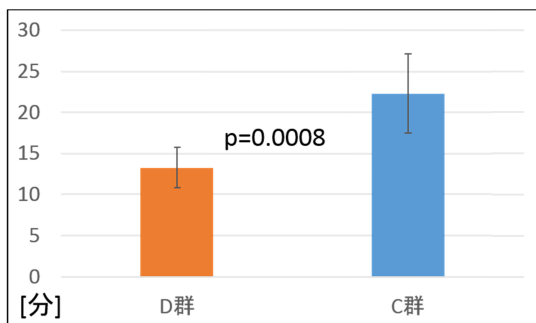


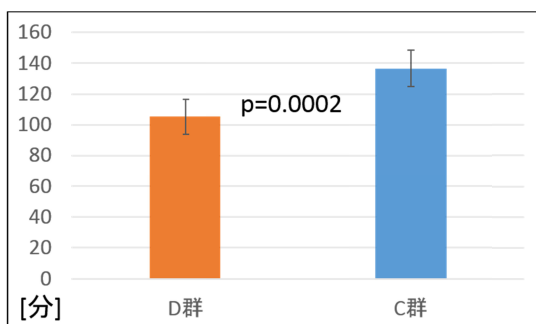
図 - b 末梢側吻合時間



2. 手術時間

図 に平均手術時間を示す。D 群 105.3 ± 11.5 分、C 群 136.6 ± 11.8 分であり、有意に D 群が短時間であった (p=0.0002)。

図 手術時間

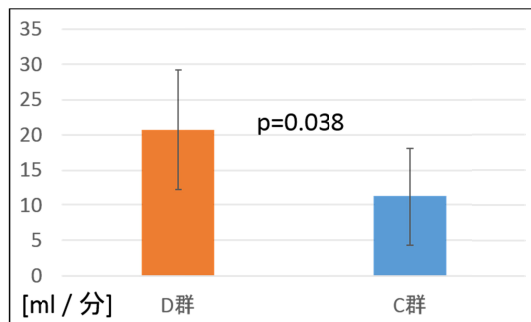


3. 血液流量

図 に平均グラフト血液流量を示す。D 群 20.7 ± 8.5 ml/min、C 群 11.2 ± 6.9

ml/min であり、有意に D 群が高流量であった (p=0.038)。

図 グラフト血液流量



D. 考察

本研究では、中枢側吻合時間、末梢側吻合時間、手術時間において、有意にデバイス群がコントロール群より短時間となった。

この結果は、デバイスを使用することにより、鏡視下手術での結紮を簡易化することができ、結果として手術時間が短縮され、手術侵襲が軽減される可能性が示唆されている。

グラフト血液流量でもデバイス群が有意に高流量となった。これは、結紮を簡易化しても、手術の質は維持できているという可能性を示唆している。

E. 結論

今回我々は、鏡視下手術視野や小切開手術での深部術野で有効な冠動脈末梢吻合デバイスを開発し、従来の縫合系に対する有効性をウサギ頸動脈バイパスモデルの実験によって評価した。末梢血管の実験ではあったが、デバイスを用いることで、手術の質を低下させることなく、従来の縫合系を使用した吻合方法より時間を短縮させることができるという有効性が示された。これ

らの結果から、私の開発した冠動脈末梢吻合デバイスは十分に臨床応用できるものと考えられるが、当実験の慢性期実験による安全性評価や、鏡視下ブタ冠動脈バイパスモデル実験を経て、有効性をさらに評価する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

1. Ono M, Itoda Y, Panthee N, Ando T, Sakuma I: A new suture for distal coronary artery anastomosis which eliminates knot-tying. 2014 Annual Scientific Meeting of International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery. June 2104, Boston, USA
2. Itoda Y, Panthee N, Tanaka T, Ando T, Sakuma I, Ono M: Novel suturing device for distal coronary artery anastomosis: A preclinical results from swine off-pump coronary bypass model. 28th European Association for CardioThoracic Surgery. Oct 2014, Milan, Italy
3. 近藤良一、井戸田佳史、ニルマル・パンティー、乾 明敏、尾崎晋一、木下修、益澤明広、月原弘之、高岡哲弘、木村光利、山内治雄、縄田 寛、平田康隆、小野 稔、佐久間一郎：新しい冠動脈半自動吻合デバイスの研究 - 内視鏡下ウサギ頸動脈モデルにおける中間報告 .第 45 回日本心臓血管外科学会

学術総会 . 2015 年 2 月 京都

4. 芦葉 裕, 安藤岳洋, 小林英津子, 近藤良一, 月原弘之, 小野 稔, 佐久間一郎：かしめ縫合デバイスの設計指針の検討 . 2015 年度精密工学会春季大会 . 2015 年 3 月 東京
5. 小野 稔：本邦心臓血管外科の現状と近未来 . 第 31 回日本医工学治療学会学術大会 . 2015 年 3 月 広島

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「組織結紮デバイス」

特許出願番号：2014-109480