

【公開版】

平成30年度

戦略的基盤技術高度化・連携支援事業

戦略的基盤技術高度化支援事業

「生体内分解性ステープルの量産技術開発」

研究開発成果等報告書

平成31年4月

担当局 近畿経済産業局

補助事業者 金井重要工業株式会社 国立大学法人神戸大学

目 次 (例)

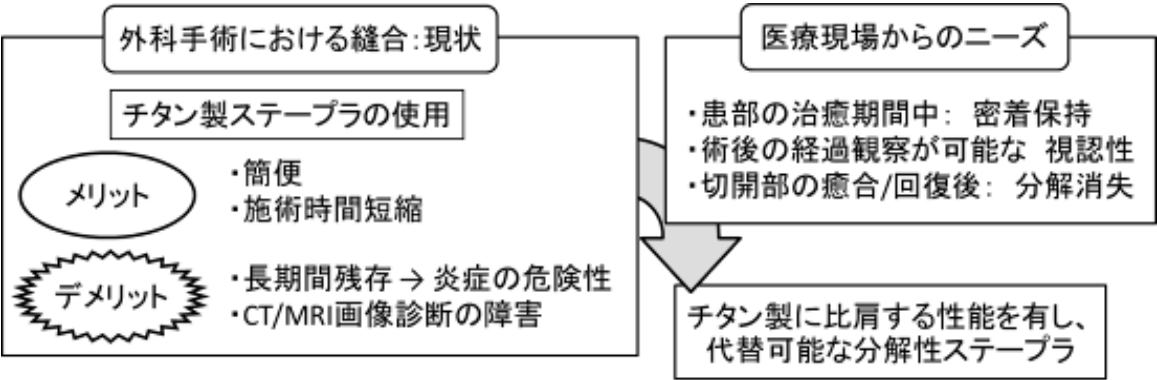
第1章 研究開発の概要	…P.3
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	…P.3
(1) 研究開発の背景	…P.3
(2) 研究目的	…P.4
(3) 研究目標	…P.4
1-2 研究体制	…P.5
(1) 研究組織	…P.5
(2) 研究者氏名	…P.5
1-3 成果概要	…P.6
1-4 当該研究開発の連絡窓口	…P.8
第2章 本論	…P.8
・【1-1】合金試作	…P.8
・【1-2】ステープルのデザインと寸法設計	…P.9
・【1-3】細線素材創製	…P.10
・【1-4】ステープル試作	…P.11
・【1-5】Mg 合金の生物学的安全性評価	…P.12
・【2-1】性能評価1	…P.13
・【2-2】性能評価2	…P.15
・【3-1】動物実験	…P.16
・【3-2】ステープルの仕様確定	…P.17
最終章 全体総括	…P.18

第1章 研究開発の概要

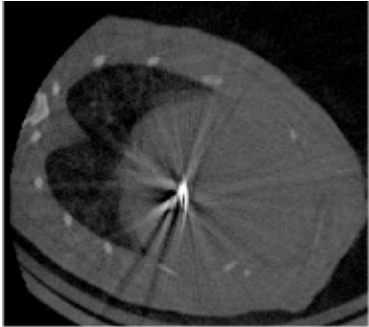
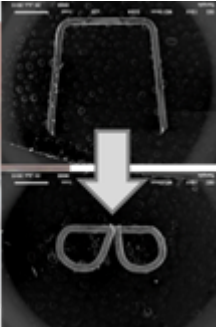
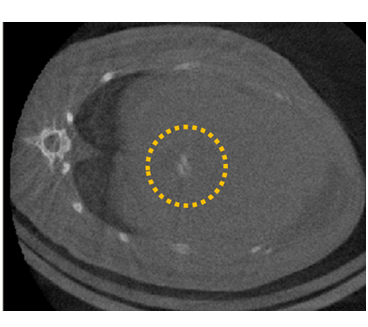
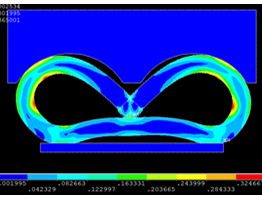
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

(1) 研究開発の背景

外科手術など医療現場では消化管など軟組織の接合において、簡便性や施術時間短縮のためにチタン合金製ステープルが汎用されている。しかし、チタンは長期にわたり生体内に残存するため、組織内への迷入による合併症発症の危険性や、CT や MRI などの撮像時に診断画像を乱すため、予後の診断に支障をきたすことが懸念されている。この課題に対応するため、医療現場では軟組織の癒合もしくは患部の治癒期間中は密着保持する機能を維持しながら、必要期間後に消失するステープルが求められている。



○従来技術での課題および新技術による解決手段

従来技術 チタン合金製ステープル(図1)	新技術 マグネシウム合金製ステープル(図2)
 チタン製デバイスにより生じるCT 撮像時の画像障害例  チタン製ステープルと変形後の形状例	 マグネシウム製デバイスのCT 撮像による画像例  マグネシウム製ステープルの変形シミュレーション例

課 題	特 徴
・生体内に残存するため合併症発症の危険性 ・CT、MRI などの診断画像を乱すため、予後診断に支障をきたすこと	・半年から一年以内に穏やかに生体内で分解する ・X 線や磁力に反応しないため、予後診断に影響を与えない

(2) 研究目的

本研究開発は、マグネシウムに生体の必須元素であるカルシウム、亜鉛を添加し、化合物を形成しにくい濃度に調整することで、合金の生体内での分解および吸収時間を調節し、水素ガスの発生を抑制するマグネシウム合金製ステープルを開発する。また、合金の結晶粒組織を改良することで、外科医療材料として、十分な強度、弾性率、締結力や成形性などの力学的特性を実現するマグネシウム合金を最適設計するものである。

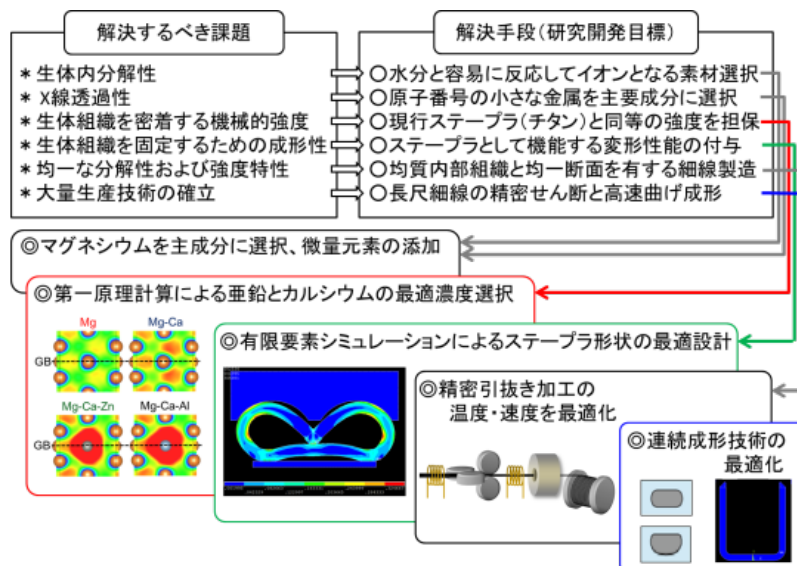
(3) 研究目標

【高成形性マグネシウム合金の開発と量産製造加工技術の確立】

マグネシウム合金をインプラントに応用するための高機能化において、マグネシウムが常温で破壊しやすく大きな変形には堪えられないこと、および、分解速度の調整が難しいという二つの大きな課題が存在していた。この課題を解決するため、神戸大学において生み出されたマグネシウム合金（カルシウムおよび亜鉛含有）をベースとして、ステープルとして実用が可能な2つの性能（①半年から一年で緩やかに分解する性質、②組織を癒合するまで機械的に結紮する機械的特性）を併せ持つ、生体内分解性ステープルに最適な構造設計、製造技術および製品の量産加工技術を確立することが本研究開発の目標であった。

その課題解決に向けた取り組みは以下のように纏められる。

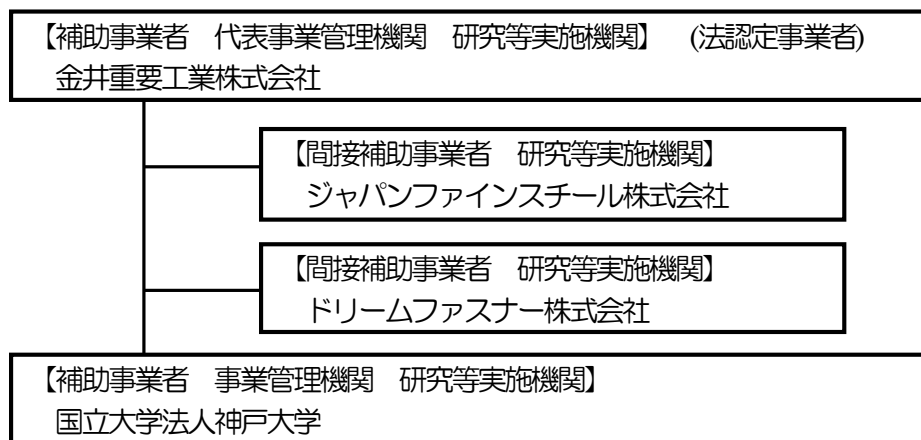
- 【1-1】合金試作（鋳造合金設計＋熱間押出加工）
- 【1-2】ステープルのデザインと寸法設計
- 【1-3】細線素材創製（熱間溝圧延＋引拔加工）
- 【1-4】ステープル試作（切断＋冷間曲げ加工）
- 【1-5】Mg合金の生物学的安全性評価（GLP試験）及び合金成分分析調査
- 【2-1】性能評価1（力学的変形応答）
- 【2-2】性能評価2（擬似体液中の分解速度、消化液との反応）
- 【3-1】動物実験（大型動物の消化管への適用試験）
- 【3-2】ステープルの仕様確定



本事業の成果として以上の課題は解決され、生体内埋植医療機器におけるコア技術として、マグネシウム合金の利用技術を確立した。以後、我が国の知的財産の活用によって医療産業の発展に貢献し、医療機器の不均衡な輸出入構造の是正にも役立つことを期待する。

1-2 研究体制

(1) 研究組織



(2) 研究者氏名

【補助事業者】 金井重要工業株式会社

氏 名	所属・役職	備考
小畑 勉	技術革新室 室長	副総括研究代表者
成山 吉史	技術革新室 研究員	研究員

【補助事業者】 国立大学法人神戸大学

氏 名	所属・役職	備考
向井 敏司	大学院工学研究科 教授	総括研究代表者
福本 巧	大学院医学研究科 教授	研究員
外山 博近	大学院医学研究科 准教授	研究員
田中 基文	大学院医学研究科 助教	研究員
池尾 直子	大学院工学研究科 助教	研究員
保原 祐樹	医学部附属病院 医員 (兼) 大学院生	研究員
田井 謙太郎	医学部附属病院 医員 (兼) 大学院生	研究員
李 東河	医学部附属病院 医員 (兼) 大学院生	研究員
清水 貴	医学部附属病院 医員 (兼) 大学院生	研究員
朝倉 悠	医学部附属病院 医員 (兼) 大学院生	研究員
中辻 竜也	大学院工学研究科 技術職員	研究員
大森 健一	先端融合研究環 客員研究員	研究員

【補助事業者】 ジャパンファインスチール株式会社

氏 名	所属・役職	備考
中村 国光	新商品開発部 取締役マネジャー	研究員
三宮 大喜	新商品開発部 研究員	研究員

【補助事業者】 ドリームファスナー株式会社

氏 名	所属・役職	備考
数内 光	代表取締役社長	研究員

1-3 成果概要

本事業における課題解決に向けた取り組みを以下のように実施した。

【1-1】合金試作（鋳造合金設計＋熱間押出加工）

合金成分を選定し、複数のモデル素材を鋳造試作した。試作した鋳造モデル素材について、2段階の熱間押出加工を施すことにより、合金素材の内部組織改良を実施し、研究材料を作製した。

また、合金設計の指針とするため、第一原理計算の原子モデル（6×6×7 原子）を用いて、仕事関数を算出した。仕事関数の値から、亜鉛は分解性を低減し、カルシウムは増大させる効果があることを確認した。好適な分解性を有する Mg-Ca-Zn 合金の組成を仕事関数の値から予測した結果、0.1 at.%のカルシウムに対して、亜鉛は0.1～0.3 at.%の範囲が選択可能であり、添加濃度にある程度の許容幅が存在することを明らかにした。有効な組成の一つとして、Mg-0.1 at.%Ca-0.2 at.%Zn 合金を鋳造試作した後に押出加工を経て、直径 2mm の細線素材を作製した。

【1-2】ステープルのデザインと寸法設計

有限要素シミュレーションによるステープルのデザインおよびシミュレーション結果の比較による寸法設計に関しては、チタン製ステープル（商用品）の形状を参考にしたマグネシウム合金製ステープルの三次元変形シミュレーションを実施した。ここでは、製品成形時および吻合時の変形に関する、ステープルの形状（断面形状、線径、製品成形時の曲げ内 R）がひずみに及ぼす影響を評価した。その結果からステープル試作品の形状を決定した。計算結果から、線径がひずみに及ぼす影響はほとんど無いことと、断面形状がひずみに及ぼす影響は比較的大きく、円形断面の場合、正方形断面の場合と比較してひずみが小さいことが確認された。また、円形断面のステープルは線径 D に対して、 $R=2D$ が妥当な曲げ R であるという結論が得られた。この結果から、円形断面のステープルを試作し、以降の評価に繋げることができた。

【1-3】細線素材創製（熱間薄圧延＋引拔加工）

インラインで線材加熱可能な伸線装置を設計し設備導入を実施し、ステープル素材となる細線の製作実験を行った。その結果、断面寸法φ0.3mm、φ0.4mm、φ0.5mm、□0.3mm、□0.4mm、□0.5mm を製作できた。さらに伸線条件を最適化することで、力学的特性を向上することができた。また、インライン熱処理においては、温度・速度等の条件を最適化することで炉内溶断を防止しつつ長尺伸線できた。

これらの取り組みにより力学的特性の高いマグネシウム線材を安定的に生産することができ、ステープル成形加工可能なマグネシウム線材を生産することに成功した。

【1-4】ステープル試作（切断＋冷間曲げ加工）

自社設備の極細鋼線用フォーミングマシンの機構を基にして、軟質なマグネシウム合金線をステープル形状へ成形可能な専用機を設計した。設計のポイントは、量産化に対応できるよう連続的な成形排出機構を有し、かつ【1-3】で試作した細線を断続的に真っ直ぐ繰り出すための矯正装置を有することである。

ステープルとして具備しておくべき機能を保持させるために、最適な「線径×断面」を見出し、同機にて成形されたステープルを大型動物実験に適用し、屈曲せずに打ち込み可能であり、確実な締結力があることを確認した。

将来の事業化に向けて、サイクルタイムの検証や成形後の後処理を考慮した工程の連続化を検討したことで、改善すべき点が明らかとなり、次なる展開への足がかりとなった。

【1－5】 Mg 合金の生物学的安全性評価（GLP試験）及び合金成分分析調査

平成24年薬食機発 0301 第 20 号の別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」にしたがい、8項目について3年間に渡る生物学的安全性の評価を実施した。その結果、本 Mg 合金材料は、生体内分解性ステープルの医用材料として、開発の障害となるような毒性は検出されないことが明らかになった。

【2－1】 性能評価1（力学的変形応答）

生体組織へのステープルの打ち込み時にステープルが座屈すること無く貫入する性能を評価するため、計算および実験により座屈強度を評価した。

オイラーの公式を用いて、断面形状、線長が座屈荷重に及ぼす影響を評価し、現行品の材料である純チタンと座屈強度を比較した。その結果、円形断面であれば線径 0.5 mm 以上で、正方形断面であれば線径 0.4 mm 以上で、純チタンの線径 0.3 mm と同等以上の座屈荷重を確保できることが示唆された。

純チタン以下の座屈荷重の条件については試作品による評価が必要であり、ヒトの腸を模擬したシリコンゴムシートを用いた貫入試験を実施した。線径 0.3mm、0.4mm の円形断面のステープルを用い、厚さ 0.5mm のシリコンゴムシート 2 枚を貫入させる試験条件とした。実使用条件を模擬するため、U 曲げ成形後にひずみ除去を目的とした熱処理を行い、表面の酸化膜除去を目的とした酸洗いを実施した。貫入試験の結果、ステープルは座屈せずに、貫入することが出来た。また、貫入荷重は計算上の座屈荷重に対して、十分に裕度があり、吻合時にステープルが座屈することなく貫入する性能を持つことが示唆された。

【2－2】 性能評価2（擬似体液中の分解速度、消化液との反応）

引抜き加工により作製された細線および、その後の加工により作製されたステープルの分解性評価試験により、本プロジェクトでこれまで創製された素材は、均一に分解することを確認した。また、ステープルの分解性評価試験においても、浸漬期間の長期化にともなう、大きな腐食孔の形成は認められず、均一に分解することを確認した。

シリコンゴム貫入試験後のステープルについても、局所分解にともなうステープルの分断や細分化の様子は認められず、ステープルは体内にて十分に締結機能を維持可能であると推測された。

【3－1】 動物実験（大型動物の消化管への適用試験）

工業的に量産試作されたステープルについて、吻合性能ならびに体内留置後の経時変化を確認するため、イヌの大腸吻合モデル試験を実施した。目視による観察結果から、ステープルは破損することなく打ち込み可能であることを確認した。術後の検体は全て生存した。また、2～8 週経過後の腸管に損傷は認められず、ステープルとして機能することを確認した。以上のことから、本プロジェクトにて工業生産したマグネシウム製ステープルは、生体内分解性と腸管吻合性能を具有すると結論付けた。

【3－2】 ⑧ステープルの仕様確定

最適化されたステープル仕様を見出すためには、ステープルが装填されているカートリッジ等にも注目する必要がある。これらの関係を CAD 上で検証することにより、ステープルが組織を締結する際の動きを明らかにし、その発射メカニズムに応じた適切なステープル形状およびカートリッジ内での適切な保持姿勢を見出すことができた。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

所属・氏名：神戸大学大学院 工学研究科 教授 向井 敏司

E-mail：mukai@mech.kobe-u.ac.jp

電話・FAX 番号：078-803-6129

第2章 本論

【1-1】合金試作（鋳造合金設計+熱間押出加工）

マグネシウム合金のユニットセルモデル（図1-1-1）について、第一原理計算により仕事関数を計算した結果を図1-1-2に示す。計算結果から、以下を明らかにすることができた。

- (a) カルシウムはマグネシウムの仕事関数を低下させる効果を有している。
- (b) カルシウム濃度の増加に伴い仕事関数は低下するため、分解性が高くなるものと予測された。
- (c) 亜鉛はマグネシウムの仕事関数を増加させる効果を有している。
- (d) カルシウムと亜鉛の複合添加により、カルシウムのみを2原子添加した場合と比較して仕事関数は増加するため、分解性を低くする効果が得られる。
- (e) カルシウム：亜鉛の濃度比1：2の場合と比較して、1：1、1：3の場合は仕事関数が増加する傾向を示す。

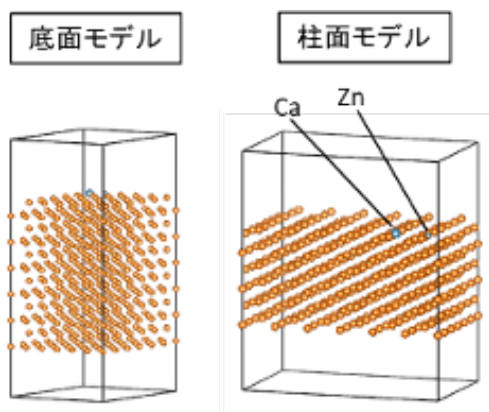


図1-1-1 仕事関数の計算に用いたユニットセルモデル（6x6x12原子）

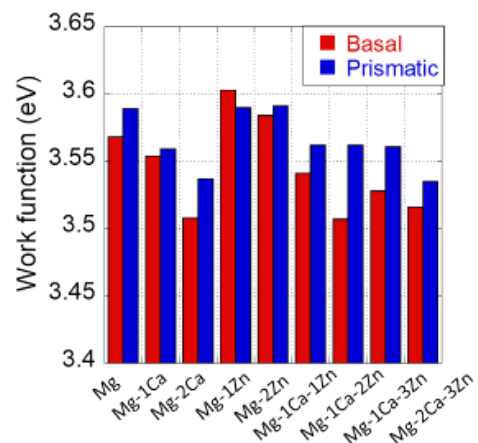


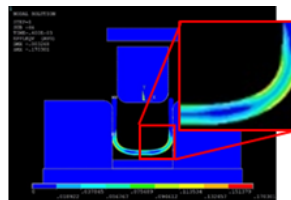
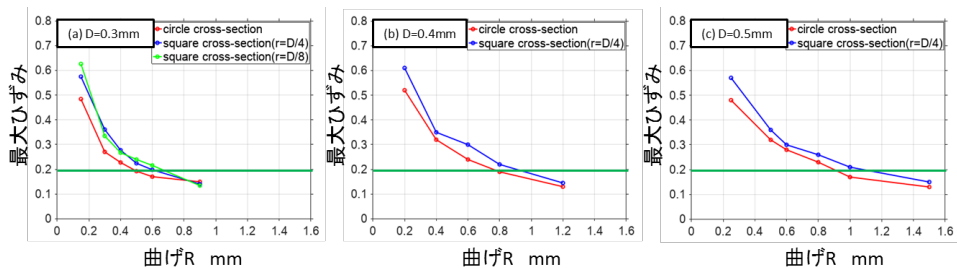
図1-1-2 算出したMg-Ca, Mg-Zn, Mg-Ca-Zn系合金の底面(Basal)および柱面(Prism)モデルにおける仕事関数

第一原子計算による仕事関数の値から、ステープル素材となる合金成分の亜鉛は、カルシウムの1～3倍の範囲内で選択可能であり、ある程度の濃度幅を許容されることがわかった。

【1-2】ステープルのデザインと寸法設計

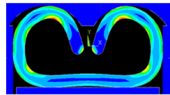
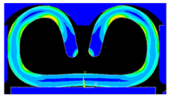
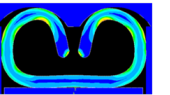
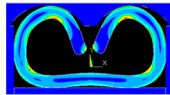
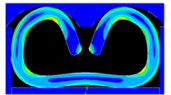
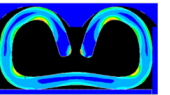
有限要素計算コードANSYS LS-DYNAを用いて、ステープルの三次元モデルを作成し、ステープルの変形に伴うひずみ分布を算出した。線径は $D=0.3, 0.4, 0.5$ mmとし、断面角 r を正方形の一边 D に対する比率として表し、 $r=1/8D$ （線径 0.3 mmの一部の計算のみ実施）、 $1/4D$ 、 $1/2D$ （円形断面）と変化した三次元メッシュモデルを適用した。また、材料データには、Mg-0.1at.%Ca-0.2at.%Zn合金の応力-ひずみ関係を用いた。

製品製造時のU曲げ（曲げ内の曲率半径： R ）について、ステープルの線径 D 、断面角 r および曲げ R がひずみに及ぼす影響を評価した。計算により得られたひずみ分布の代表例を図1-2-1に示す。ここでは、各材料の中心断面におけるひずみ分布を示している。ひずみの高低はコンター図におけるカラーの遷移により確認することが出来る。様々な条件で計算を実施し、最大ひずみと曲げ R の関係を断面形状、線径について整理した結果を図1-2-2に示す。 R を決定するための判断基準となるひずみ量を、成形限界ひずみより十分小さい値として 0.2 以下とした。シミュレーションの結果から、円形断面では $R=2D$ [mm]、正方形断面（ $r=1/8D$ 、 $1/4D$ ）では $R=2D+0.1$ [mm]が妥当な曲げ R であるという結論が得られた。

図1-2-1 $D=0.3$ 、 $r=1/2D$ 、 $R=0.6$ におけるひずみ分布図1-2-2 曲げ R と最大ひずみの関係

次に、生体組織へのステープルの吻合時について、ステープルの断面形状がひずみに及ぼす影響を評価した。製品製造時のU曲げの曲げ内の曲率半径 R については、円形断面（ $r=1/4D$ のみ計算実施）では $R=2D$ [mm]、正方形断面では $R=2D+0.1$ [mm]を採用した。計算により得られたひずみ分布を表1-2-1に示す。吻合後の形状は概ね相似な形状となった。線径がひずみに及ぼす影響はほとんど無いことが確認された。また、断面形状がひずみに及ぼす影響は比較的大きく、円形断面の場合、正方形断面の場合を比較してひずみが小さくなることが確認された。この結果から、円形断面のステープルを試作し、以降の評価に繋げることができた。

表1-2-1 ステープル内に導入されるひずみの比較

断面形状	線径 D		
	0.3 mm	0.4 mm	0.5 mm
円形	 最大ひずみ0.34	 最大ひずみ0.34	 最大ひずみ0.35
正方形 (角 $r=D/4$)	 最大ひずみ0.42	 最大ひずみ0.44	 最大ひずみ0.44

【1-3】細線素材創製（熱間溝圧延＋引抜加工）

Mg-0.1Ca-0.2Zn合金を用いて、ステープル素材となる細線の製作実験を行った。その結果、複数回の引抜加工と熱処理を行うことで、断面寸法φ0.3mm、φ0.4mm、φ0.5mm、□0.3mm、□0.4mm、□0.5mmを製作できた。図1-3-1に製作した線材の外観写真を示す。さらに、加工条件を最適化することで、仕上がりの力学的特性が向上した。

また、カセットローラーダイスと孔ダイスの加工性を比較検討したところ、孔ダイスのほうが1パスあたりの加工減面率を大きく取れることが分かった。

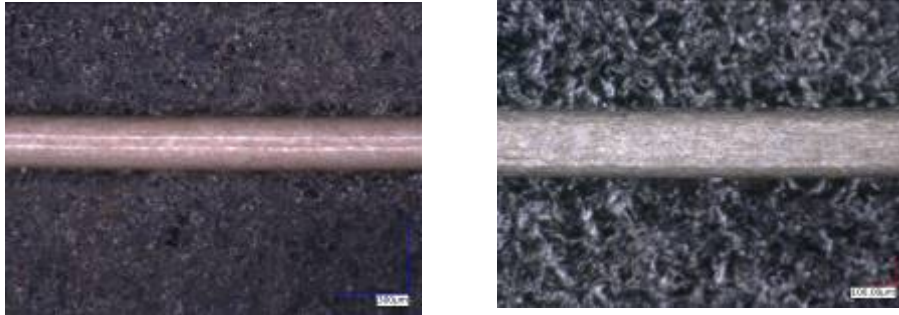


図1-3-1 Mg-0.1Ca-0.2Zn線材外観
(左) φ0.3mm (右) □0.3mm

Mg-0.1Ca-0.2Zn伸線加工まま材をバッチ熱処理すると、ある温度以上で伸びが回復することが分かった。

次にマグネシウム長尺細線を用いてインライン熱処理伸線を行った。線材の加熱には、高周波加熱装置を用いた。インライン熱処理時、線速に対して高周波出力を大きすぎる値に設定した場合、マグネシウム線材が炉内溶断してしまうことがあった。そのため、線速と高周波出力の最適化実験を行った。図1-3-2に高周波出力を調整しながら目標温度をキープしつつ線速を上昇させた際の、線速と高周波出力値の関係を示す。高周波出力値は線速に比例しながら上昇した。線速2～19m/minでは目標温度をキープしつつ断線なく長尺伸線できたが、線速20m/minにて高周波の最高出力に達してしまい目標温度まで昇温できなかった。当研究で用いたインライン熱処理伸線機においては線速2～19m/minの範囲で安定して生産できることが分かった。

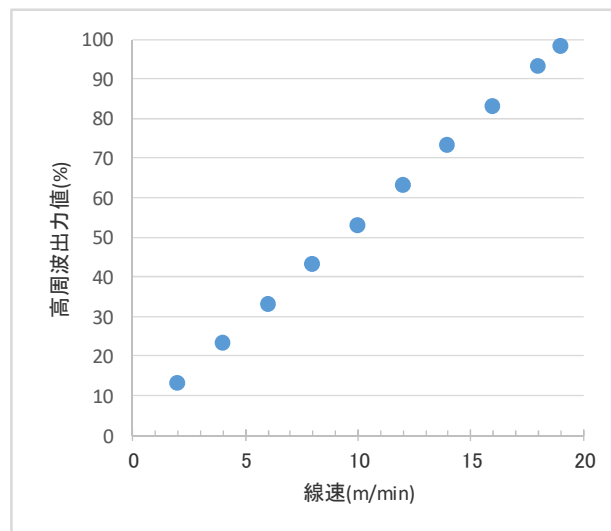


図1-3-2 インライン熱処理温度一定下における線速と高周波出力の関係

これらの取り組みにより力学的特性の高いマグネシウム線材を安定的に生産することができ、ステープル成形加工可能なマグネシウム線材を生産することに成功した。

【1-4】ステープル試作（切断＋冷間曲げ加工）

マグネシウム合金線を用いたステープル加工を行なうには、軟質な細線をスムーズに繰り出し連続的に成形する技術が必要となる。自社開発による極細鋼線用フォーミングマシンにて成形性を確認したところ、十分に連続化が可能であるとの確信が得られたことから、当該機構を基にして専用機の開発に着手した。

専用フォーミングマシンにてステープル状に成形することは可能となったが、いくつかの不具合も確認されるようになった。具体的には、成形品が排出されない、排出された成形品を変形させてしまう、成形時に割れ等の表面損傷が起こる、といった問題が発生しており、連続化を図る上で改善が必要であった。

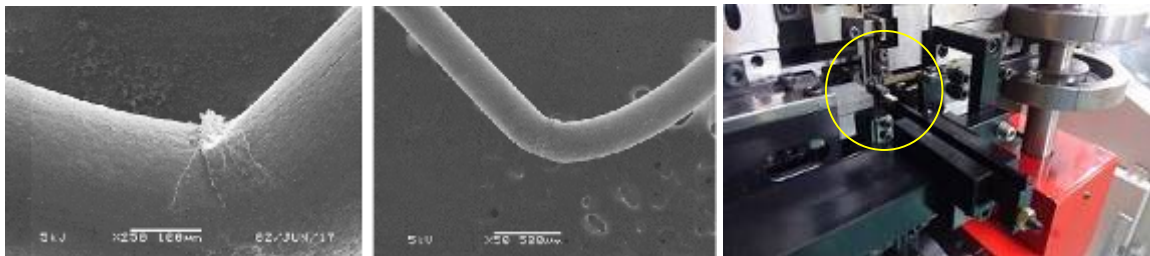


図 1-4(A) 成形時に発生する割れ等の表面損傷

図 1-4(B) 排出機構の付与

成形品の排出については、自重による落下で設計していたため、機外へと排出されず、金型上に戻ってくる場合があった。成形品が極めて小さく軽いこと、【1-3】における伸線加工時の加工油等による影響が考えられた。また成形品は僅かな力であっても変形しやすいため、成形後には直接触ることが少なくなるようなハンドリングを検討する必要があった。

上図にあるように、排出スライドを設けることで連続的に機台前方へ向かって押し出されるように排出され、スライドごとに取り外すことで、成形品に触れずにハンドリングが可能となった。

成形時の表面損傷については、【1-3】で伸線加工される際の伸度不足、ワイヤ繰り出し装置にある小径ロールを通過する際の塑性変形、真直性改善のための矯正ローラーによる塑性変形、コの字状に屈曲させる部位の半径 R の大きさによる影響等、様々な理由が考えられた。

成形前の細線に塑性ひずみが多量に蓄積されていることが確認されたことから、成形加工中にマグネシウム合金線を焼鈍することでひずみを除去し、かつ【1-2】でFEMにより算出された最適半径 R にて成形することで、偶発的な表面損傷を除いて解消されることとなった。金型の調整不足による単純な表面損傷については、新規に導入した3Dデジタルマイクロスコープにてキズの位置・深さと金型の関係が明瞭化され、迅速な評価・対応が可能となった。

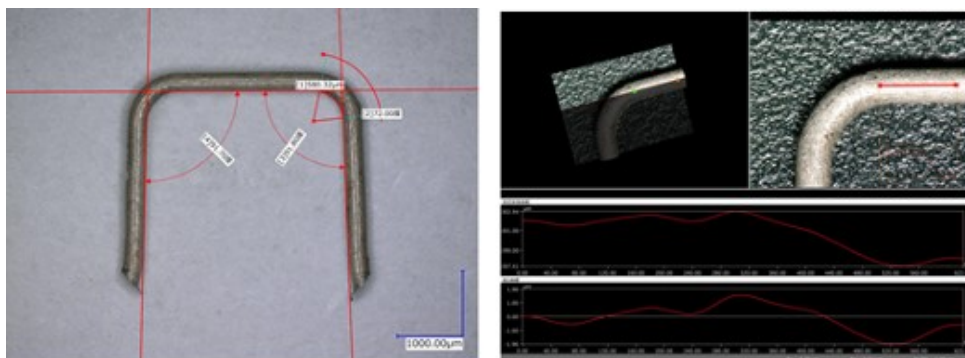


図 1-4(C) 3Dデジタルマイクロスコープによるステープル表面観察

【公開版】

この時点で、表面状態が良好なステープルを連続的に加工可能とはなったが、医療機器として適用可能な最適化された仕様には至っておらず、単にコの字状に成形できる状態であった一方で、【3-2】にて最適化されたステープル仕様について検証しており、その結果を反映させ、金型調整を実施したところ、下図に示すように、理想的な変形状態にて締結できるようになったことから、大型動物実験においても良好な結果が得られた。また当補助事業申請時の技術的目標値として掲げていたサイクルタイムをクリアしており、後工程を考慮した工程連続化をさらに改善していく必要はあるが、事業化スケジュールで掲げていた生産目標を充分到達できるものと考えている。



図 1-4(D) 生体組織片に対して試打した状況とステープルの変形状態

【1-5】Mg 合金の生物学的安全性評価（GLP 試験）及び合金成分分析調査

本マグネシウム合金は、体内植込み機器の組織/骨への長期間適用（C）に該当するため、平成24年薬食機発 0301 第 20 号の別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」にしたがい、1) 細胞毒性 2) 刺激性 3) 急性全身毒性 4) 遺伝毒性/復帰突然変異試験 5) 感作性 6) 亜急性毒性/亜慢性毒性 7) 遺伝毒性/染色体異常試験 8) 皮下埋植試験の8項目についてマグネシウム合金素材を用い、外部検査機関において3年間に渡り生物学的安全性の評価を行った。また、マグネシウム合金の薬事承認申請を想定し、本マグネシウム合金の合金成分の分析調査を実施した。

外部検査機関の予備検討試験で水溶液による抽出試験と分析試験を行った後、平成28年度、29年度および30年度にわたってウサギ、マウス、培養細胞、細菌を用いて GLP 生物学的安全性試験を実施した結果、本マグネシウム合金材料は、生体内分解性ステープルの医用材料として、開発の障害となるような毒性は検出されないことが明らかになった。

【2-1】性能評価1（力学的変形応答）

生体組織へのステープルの打ち込み時にステープルが座屈すること無く貫入する性能を評価するため、計算および実験により座屈強度を評価した。

オイラーの公式を用いて、断面形状、線長が座屈荷重に及ぼす影響を評価し、商用品の材料である純チタンと座屈強度を比較した。結果を表2-1-1に示す。この結果から、円形断面であれば線径0.5 mm以上で、正方形断面であれば線径0.4 mm以上で、純チタンの線径0.3 mmと同等以上の座屈荷重を確保できることが示唆された。

表2-1-1 Mg合金/純チタンの座屈荷重の比較（D、r、L寸法は図2-1-1による）

材料	Mg合金									純チタン
断面形状	円			正方形						円
線径D(mm)	0.3	0.4	0.5	0.3	0.4	0.5	0.3	0.4	0.5	0.3
L(mm)	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3
r(mm)	-			D/8 (最小r)			D/4			-
座屈荷重(N)	19.6	34.9	54.5	31.3	55.7	87.0	24.9	44.2	69.1	46.2

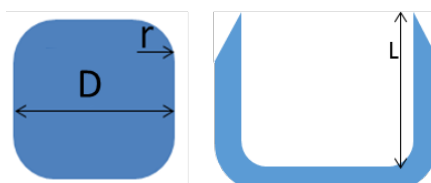


図2-1-1 上表のD、r、L寸法の説明

純チタン以下の座屈荷重の条件については試作品による評価が必要であり、シリコンゴムシートを用いた貫入試験を実施した。以下の供試品、試験条件についてステープル試作品のシリコンゴム貫入試験を実施した。

- ・ステープル：線径φ0.3mm/足長さ3.5mm、φ0.4mm/足長さ3mm
- ・シリコンゴムシート厚さ：0.5mm
- ・シリコンゴムシート枚数：2枚

貫入試験後のシリコンゴムシートとステープル試作品の写真を図2-1-2に示す。この図のように、ステープルは座屈せず、貫入することが確認された。n=3の試験結果を表2-1-2に示す。このように、いずれの条件においても、ステープルは座屈せずに貫入し、貫入荷重は計算上の座屈荷重である19.6Nに対して、十分に裕度があることを確認できた。

シリコンゴムシートを用いた貫入試験の結果により、ステープルには十分な座屈強度があることを確認出来た。サブテーマ【3-1】で実施の動物実験において、問題なくステープルを打ち込めるという見通しが立った。



(a) φ0.3 mmステープル



(b) φ0.4 mmステープル

図2-1-2 貫入試験後のシリコンゴムシートとステープル試作品

表2-1-2 ステープル貫入時の最大荷重（単位：N）

No.	φ0.3mm	φ0.4mm
1	2.68	2.95
2	2.75	2.58
3	2.53	2.97
平均	2.65	2.83

【2-2】性能評価2（擬似体液中の分解速度、消化液との反応）

本事業により作製されたステープルの締結機能維持のためには、穏やかな均一分解の進行が重要である。マグネシウム合金中の微細組織が生体内分解性に影響を与えるという研究報告が多数あることから、異なる線径を有するステープルについて、組織観察を実施した。焼鈍条件の最適化により、粒径が同程度であり、残留ひずみの少ないステープルが得られたことが確認された。（図2-2-1参照）また、粒径等の各指標も、高い延性を示す材料と同程度であったことから、本ステープルは高い変形能を有し、締結機能を十分に発揮できると考えられた。

本ステープルについて、【2-1】にて実施した、シリコンゴムシートへの貫入により生じる残留ひずみが分解性に及ぼす影響を評価した。ここでは、シリコンゴムに貫入させたまま浸漬試験を行った、ステープルの表面観察結果を図2-2-2に示す。試験片表面には局所分解が進行した様子は認められない。本試験において、ステープルの分断が認められないことから、ステープルは体内にて十分に締結性能を維持可能であると推測された。

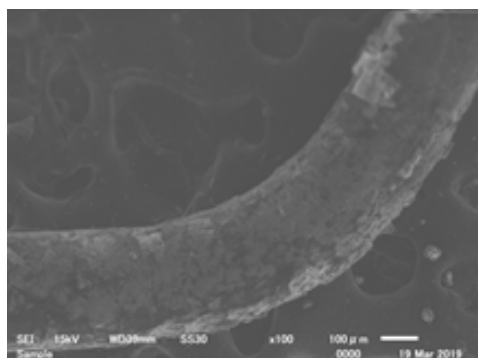
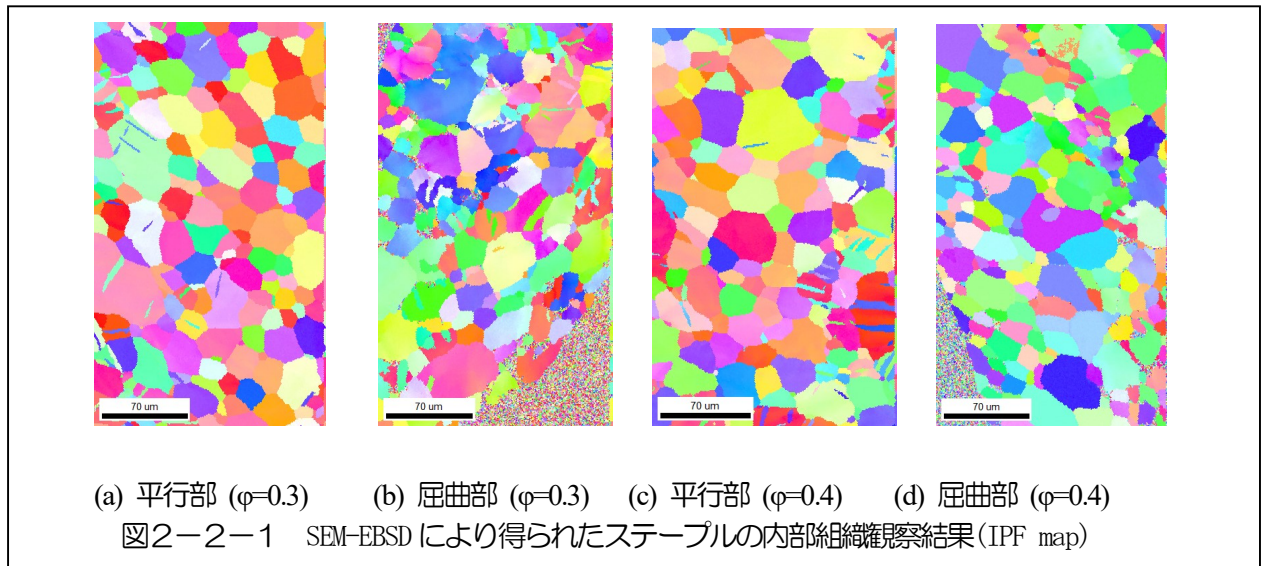


図2-2-2 シリコンゴム貫入試験後のステープル表面に見られる分解の様子

【3-1】動物実験（大型動物の消化管への適用試験）

工業的に量産試作されたステープルについて、その吻合性能ならびに体内留置後の経時変化を確認するため、イヌにおけるステープル打込み試験を実施した。ここでは、実際の手術手技により行われる大腸吻合（図3-1-1）をモデル試験として適用した。

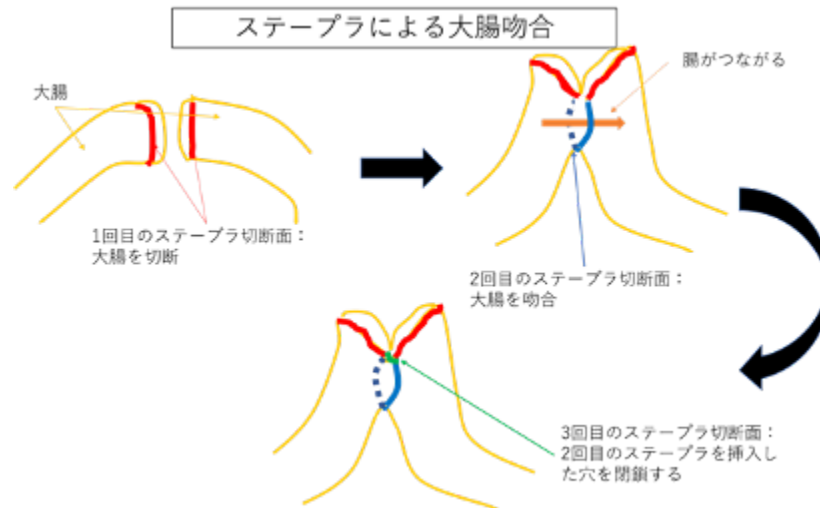


図3-1-1 大腸吻合における手術手技の概略図

ビーグル犬による大腸吻合試験を実施した。試験内容を以下に示す。

＜試験内容＞

- ・被験物質：Mg-Ca-Znステープル、Tiステープル
- ・打込み経路：結腸（臨床適用と同様）
- ・打込み量：カートリッジ6個／匹
- ・打込み回数及び経過観察期間：1回； 2, 4, 8週間

＜検査内容＞

- ・打込み手術に用いた際のステープルおよび周辺部外観の目視検査
- ・一般状態観察
- ・体重測定
- ・血液／血液生化学的検査
- ・剖検による吻合部の目視検査

上記の試験を実施した結果、全ての大腸吻合に成功した。また、術中の目視検査により、施術時にステープルは破損しないことを確認した。

術後の吻合部付近における大腸の外観を図3-1-2に示す。図3-1-1に示す概略図と同様の吻合部ステープルラインが形成されていることを視認できる。また、吻合部周辺では出血などは認められず、従来のチタン製ステープルと同様に吻合が可能であることが確認された。

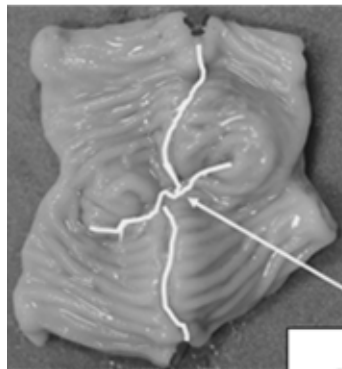
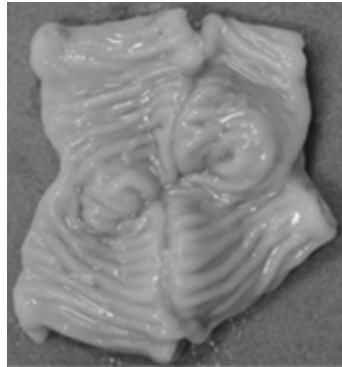
上記に示した所定期間について飼育し、サクリファイスした後に剖検を実施した。術後17日経過した後に吻合部を摘出し、開いた大腸の粘膜面側における外観を図3-1-3に示す。ステープルの一部分が



図3-1-2 吻合部付近における大腸の外観

【公開版】

数カ所で露出している様子が認められる。下図に示すステープルラインの付近を観察したところ、大腸は隙間なく吻合されており、切開された大腸壁は17日経過後に癒合していることを確認した。



粘膜面

吻合部
ステープルライン

図3-1-4 術後17日経過後における吻合部
(粘膜側)の外観例

術後59日経過後に先述と同様の方法により採取した吻合部粘膜面側の外観を図3-1-4に示す。17日経過後には認められた一部ステープルの露出を確認することができなかった。飼育経過中に分解が進んだものと考えられる。また、吻合部は完全に癒合していることを確認した。

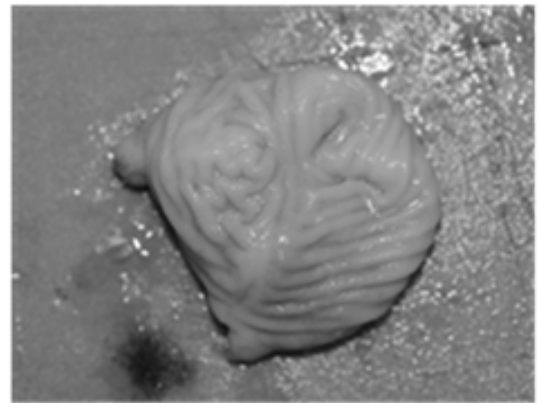


図3-1-3 術後59日経過後における吻合部
(粘膜側)の外観例

目視によるイヌ腸の観察結果から、2ヶ月経過後も、腸管に損傷は認められなかった。また、検体は全て生存し、腸管が剥離等することなく機能することを確認することができた。以上のことから、本プロジェクトにて工業生産したマグネシウム製ステープルは、生体内分解性と腸管吻合性能を具有すると結論付けることができた。

【3-2】ステープルの仕様確定

2度行なった大型動物実験の内、1度目の結果より、ステープルには確実に縫合吻合できる能力が必要不可欠であり、この能力を最大限に引き出すために最適なステープル形状を見出し、かつ、そのステープルを装填するカートリッジ内にて適切な姿勢でステープルを保持しておく必要があることを確認した。つまり最適化されたステープル仕様を導くためには、ステープルを装填するカートリッジおよびカートリッジを取り付けるアプライヤも併せて検討する必要があった。ステープルがこういった姿勢で組織に向かって発射されているのか、そのメカニズムを検証することで最適な仕様を導きだし、結果として2度目の大型動物実験では良好な結果が得られた。

具体的な取り組みとしては、特許等の調査より、カートリッジやアプライヤの機能を理解し、それらを実際に部品単位にまで分解することで各部品の動きを確認し、CAD上でアセンブリされたパーツ同士の動きを検証することで、適切なステープル形状およびカートリッジ内での適切な保持姿勢を見出すことができた。

最終章 全体総括

【複数年の研究開発成果】

平成28年度については合金成分の最適設計、有限要素シミュレーションによるステープルの形状設計、難加工材伸線及び成形加工技術を研究し機械的連続加工を可能とする機械設備を導入し試作品の製造工程を樹立すると共に生物学的安全性試験(8項目)のうち4項目を実施した。

平成29年度については合金試作の段階における押出素材の最適設計及び合金の強度と成形性に適したステープルの最適形状をデザインし、伸線、成形加工においてプロトタイプ試作品の作製及びステープルの仕様変更に対応した機械設計の見直しを実施した。さらに試作ステープルの貫入試験、ステープルの内部隆観察と分解性の評価を実施し、力学的変形応答及び分解試験の結果を元にステープル加工工程における全設備へのフィードバックを行い、マグネシウム合金製ステープルの製造工程を概ね確立させることができた。また生物学的安全性試験(8項目)の残り4項目の一部を実施し、動物等を用いた消化管への適用試験を実施した。

平成30年度については、合金試作段階における最適合金を使用した熱間押出加工による押出素材の完成、伸線、成形により試作品を完成させるとともに、引き続き動物を用いた腸管吻合試験を行い、周辺細胞組織の観察及び生体内分解性評価の実施により安全性を検証し、生体内分解性ステープルの量産技術を確立した。また GLP 生物学的安全性試験における主要8項目の検討の結果、生体内分解性ステープルの医用材料として、開発の障害となるような毒性は検出されないことが明らかになった。

【研究開発後の事業化展開】

本特定研究開発は、ドリームファスナー社が神戸大学より独占実施権を獲得した出願特許（出願番号：特願 2015-50101（優先権主張：特願 2014-183716）、発明の名称：生体軟組織固定用デバイスおよびその作製方法）に記載したマグネシウム合金を使用することが不可欠であることから、実施協力者の一つである神戸大学発医療機器開発ベンチャー企業・ドリームファスナー(株)が神戸大学との間で、前述出願特許の特許実施契約（独占的通常実施権）を締結し、ドリームファスナー社から金井重要工業株式会社へ、製造委託を行う形で商品化を行う予定である。商品販売については、医療機器卸大手企業に委託し、大手企業の販売網を利用して商品販売力強化の実現を予定している。

以上