

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/061616

発行日 平成30年8月9日 (2018.8.9)

(43) 国際公開日 平成29年4月13日 (2017.4.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 17/064 (2006.01)	A 6 1 B 17/064	4 C 0 8 1
A 6 1 L 17/06 (2006.01)	A 6 1 L 17/06	4 C 1 6 0
A 6 1 L 17/10 (2006.01)	A 6 1 L 17/10	
A 6 1 L 17/12 (2006.01)	A 6 1 L 17/12	
A 6 1 L 17/14 (2006.01)	A 6 1 L 17/10 1 0 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

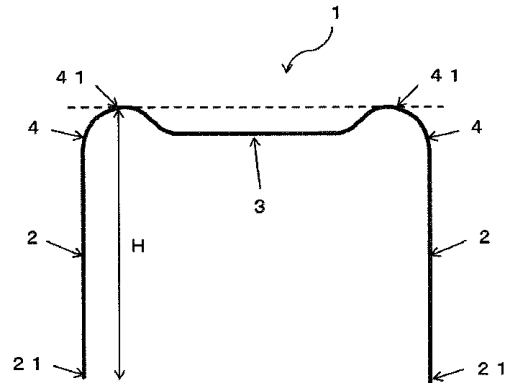
出願番号 特願2017-544249 (P2017-544249)	(71) 出願人 504139662 国立大学法人名古屋大学 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番
(21) 国際出願番号 PCT/JP2016/080002	(71) 出願人 301021533 国立研究開発法人産業技術総合研究所 東京都千代田区霞が関 1 - 3 - 1
(22) 国際出願日 平成28年10月7日 (2016.10.7)	(74) 代理人 100167689 弁理士 松本 征二
(31) 優先権主張番号 特願2015-201232 (P2015-201232)	(72) 発明者 内田 広夫 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大 学法人名古屋大学内
(32) 優先日 平成27年10月9日 (2015.10.9)	(72) 発明者 檜 顕成 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大 学法人名古屋大学内
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体吸収性ステープル

(57) 【要約】

生体内に留置した際に、破断し難い生体吸収性ステープル(1)を提供する。生分解性金属材料で形成したステープル(1)であって、前記ステープル(1)は、生体組織に刺し込む2本の刺入部(2)、縫合箇所を跨る架設部(3)、前記刺入部(2)と前記架設部(3)を連結する連結部(4)を含み、前記連結部(4)は、屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成され、且つ、前記連結部(4)の頂部(41)と頂部(41)を結んだ線より、前記架設部(3)の少なくとも一部が刺入部(2)の先端側に位置する生体吸収性ステープル(1)を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生分解性金属材料で形成したステーブルであって、
前記ステーブルは、生体組織に刺し込む 2 本の刺入部、縫合箇所を跨る架設部、前記刺入部と前記架設部を連結する連結部を含み、

前記連結部は、屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成され、且つ、

前記連結部の頂部と頂部を結んだ線より、前記架設部の少なくとも一部が刺入部の先端側に位置する生体吸収性ステーブル。

【請求項 2】

前記架設部の全てが、前記連結部の頂部と頂部を結んだ線より刺入部の先端側に位置する請求項 1 に記載の生体吸収性ステーブル。

10

【請求項 3】

前記連結部のもっとも湾曲した部分が、曲率半径 = 0 . 2 7 5 mm 以上である請求項 1 又は 2 に記載の生体吸収性ステーブル。

【請求項 4】

前記生分解性金属材料が、マグネシウムを主成分とする合金から選択される請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の生体吸収性ステーブル。

【請求項 5】

前記生分解性金属材料の周りが、生分解性樹脂でコーティングされている請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の生体吸収性ステーブル。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体吸収性ステーブルに関し、特に、屈曲点を有さない形状とすることで、生体内に留置した際に、腐食による破断を起し難くし、長期間にわたり縫合効果が得られるステーブルに関する。

【背景技術】

【0002】

外科手術の際には、傷口を縫合する手段として糸が使用されてきたが、近年は、より早く且つ簡単に縫合することができ、更に、術後の縫合不全も手縫いと比べてほとんど変わらない手段として、ステーブルが使用されている。ステーブルは、皮膚、血管、腸管、骨や筋肉あるいは臓器等の様々な外科手術箇所でも用いられている。また、体外から皮膚等に刺入れ縫合、或いは生体内で血管、腸管や臓器等を縫合した後に生体内に留置する等、縫合箇所に応じた方法で使用されている。

30

【0003】

上記ステーブルの内、生体内に留置するステーブルとしては、ステンレス鋼、チタン、タンタル等の金属及び当該金属の表面にアモルファス状のダイヤモンド様のカーボン膜を形成した、ヒト体内において不溶性のステーブルが知られている（特許文献 1 参照）。また、皮膚、筋膜または内部器官上の創傷を閉鎖するため、ヒト体内で可溶性の金属材料で作製したステーブルも知られている（特許文献 2 参照）。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】特開平 5 - 1 5 4 1 8 9 号公報

【特許文献 2】特許第 5 0 3 6 6 9 7 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

上記特許文献 1 及び 2 に記載されているとおり、生体内に留置するステーブルとしては

50

、生体内で不溶性及び可溶性の両方が知られている。ところで、不溶性の材料は生体にとって異物になることから、術後長期間にわたり不溶性の材料を生体内に留置した場合、難治性の感染症が起こる場合がある。そのため、生体内に留置するステープルとしては、生体内で可溶性の材料で作製することが望ましいと考えられる。しかしながら、実際の医療の現場では、生体内に留置するステープルはチタン等の不溶性の材料で作製されたものがほとんどで、可溶性の材料で作製したステープルは殆ど用いられていないという問題がある。

【0006】

本発明は、上記問題点を解決するためになされたもので、鋭意研究をおこなったところ、(1)生分解性の金属材料で作製したステープルを生体内に留置した場合、生体外から縫合した場合と異なり、ステープル全体が生体内成分により徐々に腐食する。その際に、ステープルの屈曲した箇所が生体組織を縫合するための力が集中するため、屈曲した箇所破断し易くなること、(2)ステープルの2本の刺入部と縫合箇所を跨る架設部を連結するための連結部を、屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成することで、生体組織を縫合するための力が分散されて特定箇所に力が集中しないため、ステープルが破断し難くなること、(3)架設部の少なくとも一部を、連結部の頂部と頂部を結んだ線より刺入部の先端側に位置するように形成することで、縫合箇所を2本の刺入部に加え架設部で押さえ付けることで縫合箇所を密着できること、を新たに見出した。

10

【0007】

すなわち、本発明の目的は、生体内に留置した際に、破断し難い生体吸収性ステープルを提供することにある。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は以下に示す生体吸収性ステープルに関する。

【0009】

- (1)生分解性金属材料で形成したステープルであって、
前記ステープルは、生体組織に刺し込む2本の刺入部、縫合箇所を跨る架設部、前記刺入部と前記架設部を連結する連結部を含み、
前記連結部は、屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成され、且つ、
前記連結部の頂部と頂部を結んだ線より、前記架設部の少なくとも一部が刺入部の先端側に位置する生体吸収性ステープル。
- (2)前記架設部の全てが、前記連結部の頂部と頂部を結んだ線より刺入部の先端側に位置する上記(1)に記載の生体吸収性ステープル。
- (3)前記連結部のもっとも湾曲した部分が、曲率半径 = 0.275 mm以上である上記(1)又は(2)に記載の生体吸収性ステープル。
- (4)前記生分解性金属材料が、マグネシウムを主成分とする合金から選択される上記(1)~(3)の何れかーに記載の生体吸収性ステープル。
- (5)前記生分解性金属材料の周りが、生分解性樹脂でコーティングされている上記(1)~(4)の何れかーに記載の生体吸収性ステープル。

30

【発明の効果】

40

【0010】

生体吸収性ステープルの連結部は、屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成されていることから、生体内に留置しても破断し難い。したがって、縫合箇所を長期間にわたり密着することができる。

【0011】

また、ステープルの連結部は屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成されていることから、架設部の少なくとも一部を、連結部の頂部と頂部を結んだ線より刺入部の先端側に位置するように形成することができる。当該ステープルで縫合すると、縫合箇所を2本の刺入部に加え架設部で密着させることができるので、縫合箇所の密着効率を上げることができる。

50

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、ステープル1の実施形態の少なくとも一例を説明する図である。

【図2】図2は、「屈曲点」を説明するための図である。

【図3】図3(A)～(D)は、屈曲点を有しない湾曲部を含む形状の例を示す図である。

【図4】図4(A)～(C)は、ステープル1の実施形態の他の例を示す図である。

【図5】図5(A)及び(B)はステープル1の実施形態に含まれない形状を示す図である。

【図6】図6(A)及び(B)は、架設部3と連結部4との境界を説明する図で、図6(C)は、架設部3の他の例を示す図である。

10

【図7】図7は、ステープル1の実施形態の更に他の例を示す図である。

【図8】図8は、図面代用写真で、図8(A)は実施例1、図8(B)は実施例2、図8(C)は実施例3、図8(D)は実施例4、図8(E)は実施例5で、異なる直径(曲率半径)のステンレス製棒に線材を押し付けながら180°曲げた後の写真である。

【図9】図9は、図面代用写真で、図9(A)は実施例6で作製したステープルの写真、図9(B)は比較例1で作製したステープルの写真、図9(C)は腸管に穿刺した実施例6のステープルの写真、図9(D)は腸管に穿刺した比較例1のステープルの写真である。

【図10】図10は、図面代用写真で、図10(A)は実施例7の術後1週間のHE染色した切片の写真(20倍拡大)、図10(B)は実施例7の術後1週間のHE染色した切片の写真(200倍拡大)である。図10(C)は比較例2の術後1週間のHE染色した切片の写真(20倍拡大)、図10(D)は比較例2の術後1週間のHE染色した切片の写真(200倍拡大)である。

20

【図11】図11は、図面代用写真で、図11(A)は実施例7の術後2週間のHE染色した切片の写真(40倍拡大)、図11(B)は実施例7の術後2週間のHE染色した切片の写真(100倍拡大)である。図11(C)は比較例2の術後2週間のHE染色した切片の写真(40倍拡大)、図11(D)は比較例2の術後2週間のHE染色した切片の写真(100倍拡大)である。

【図12】図12は、図面代用写真で、図12(A)は実施例7の術後4週間のHE染色した切片の写真(100倍拡大)、図12(B)は実施例7の術後4週間のHE染色した切片の写真(400倍拡大)である。図12(C)は比較例2の術後4週間のHE染色した切片の写真(100倍拡大)、図12(D)は比較例2の術後4週間のHE染色した切片の写真(400倍拡大)である。

30

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下に、ステープルの実施形態について詳しく説明する。図1は、ステープルの実施形態の一例を説明する図である。図1に示すステープル1は、外科手術等により縫合が必要な箇所の生体組織に刺し込む2本の刺入部2、縫合箇所を跨る架設部3、刺入部2と架設部3を連結する2つの連結部4を含んでいる。

40

【0014】

連結部4は、屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成されている。なお、本願において「屈曲点」とは、図2に示すように、線材を特定の箇所を中心に折り曲げた際の折り曲げ中心箇所5を意味し、折り曲げ中心箇所5を有しない滑らかな局面が続く湾曲部とは異なる。本願では、「屈曲点」を含まないことから、縫合箇所を密着するための力がステープルの特定箇所に集中し難くなり、その結果、生体内で腐食作用を受けても破断し難くなる。

【0015】

また、本願の「屈曲点を有しない湾曲部を含む形状」とは、屈曲点を含まず、且つ、湾曲部を含むことで刺入部2と架設部3とを連結することができる全ての形状を意味する。

50

例えば、図3(A)に示すように、連結部4の全体が滑らかに連続して同一方向に湾曲している形状、図3(B)に示すように、連結部4の一部又は全部が波状部分を含み、連結部4が全体としては同一方向に湾曲している形状、図3(C)に示すように、連結部4が直線部分と湾曲部分を含んでいる形状が挙げられる。なお、図示は省略するが、図3(B)に示す形状の連結部4の一部に直線部分を含んでいてもよい。また、図3(A)~(C)に示す形状の連結部4は、刺入部2からステープル1の内側方向に徐々に湾曲しているが、図3(D)に示すように、刺入部2からステープル1の外側方向に先ず湾曲し、次いで、ステープル1の内側方向に徐々に湾曲するようにしてもよい。また、図示は省略するが、図3(D)に示す形状の連結部4の場合も、図3(B)に示すように一部又は全部が波状部分、図3(C)に示すような直線部分を含んでいてもよい。なお、図3は、本願のステープル1の具体的な形状の例示であって、図3に示す例に限定されるものではない。「屈曲点を有しない湾曲部を含む形状」であれば、図示しない形状であってもよい。

10

【0016】

なお、実施形態に係るステープル1は、ステーブラーのカートリッジに入れ、ステープル1を押し出して生体組織に穿刺する。図3(D)に示す形状のステープル1も使用可能ではあるが、連結部4がステープル1の外側にせり出していると、刺入部2がカートリッジの壁面から離れてしまう。そのため、穿刺時の安定性との観点からは、図3(A)~(C)に示すように、連結部4が刺入部2からステープル1の内側方向に徐々に湾曲している形状の方が好ましい。

20

【0017】

架設部3は、一方の連結部4の頂部4-1及び他方の連結部4の頂部4-1を結んだ線(図1中の点線)より、少なくとも一部が刺入部2の先端2-1側に位置している。なお、本願において、「頂部」とは、図1に示すとおり、刺入部2の2つの先端2-1を結んだ線から最も距離Hがある箇所を意味する。

【0018】

図1は、架設部3の全てが頂部4-1と頂部4-1を結んだ線より刺入部2の先端2-1側に位置している例を示しているが、上記の架設部3と頂部4-1の位置関係を満たせば特に制限は無い。図4は、ステープル1の実施形態の他の例を示しており、図4(A)は架設部3を波形状で形成し、波の一つが頂部4-1を結んだ線より先端2-1とは反対側に突出、図4(B)は架設部3を波形状で形成し、波の全てが頂部4-1を結んだ線より先端2-1側に突出、図4(C)は架設部3を波形状で形成し、複数の波が頂部4-1を結んだ線より先端2-1とは反対側に突出、している例を示している。架設部3の形状は、縫合する箇所の形状に応じて適宜決めればよい。

30

【0019】

また、図5は、ステープル1の実施形態に含まれない例を示している。当該技術分野においては、図5(A)に示す略U字型や、図5(B)に示す略コ字状のステープルが知られている。しかしながら、図5(A)及び(B)に示す形状のステープルは、連結部4の頂部4-1と頂部4-1を結んだ線より、架設部3のいずれの部分も刺入部2の先端2-1側に位置していないことから、ステープル1の実施形態には含まれない。

40

【0020】

図6は、架設部3と連結部4との境界を説明する図である。図6(A)に示すように、連結部4の全体が滑らかに同一方向に湾曲している場合、連結部4の任意の2点を円弧とする仮想円の中心点Rは、何れもステープル1の内側になる。連結部4が直線部分を含んでいる場合でも、Rがステープル1の外側になることは無い。一方、架設部3の一部は、頂部4-1と頂部4-1を結んだ線より先端2-1側にあるため、任意の2点を円弧とする仮想円の中心点Rはステープル1の外側になる部分がある。架設部3と連結部4との境界は、円弧の中心点が反転する箇所と定義すればよい。一方、図6(B)に示すように、連結部4が波状部分を含む場合、仮想円の中心点Rはステープル1の内側及び外側の両方に位置する。その場合、円弧の中心点がステープル1の内側から外側に反転する最後の箇所を架設部3と連結部4との境界と定義すればよい。なお、架設部3と連結部4との境界は上記

50

のように定義されるので、例えば、図6(C)に示すように、架設部3が略U字状の形状もステープル1の実施形態に含まれる。

【0021】

図7は、ステープル1の実施形態の更に他の例を示している。ステープル1の刺入部2は、生体組織に穿孔し易くするため、ほぼ直線状となっている。そのため、刺入部2を穿孔した後に連結部4が生体組織に当接すると、ステープル1がほぼ直線から徐々に曲がるためステープル1を生体組織に穿孔し難くなる。そのため、図7に示すように、架設部3の少なくとも一部を、連結部4の頂部41と頂部41を結んだ線より更に刺入部2の先端21側である刺入部2と連結部4の境界24を結んだ線25より刺入部2の先端21側に位置するように形成してもよい。図7に示す実施形態の場合、架設部3が縫合箇所により当接し易くなることから、縫合箇所の密着効率を上げることができる。刺入部2と連結部4との境界は、刺入部2が湾曲し始める場所とすればよい。

10

【0022】

上記のとおり、各々の実施形態に示すステープル1は、屈曲点を有さないことを特徴としているが、ステープル1の特定箇所に負荷がかからないようにするためには、湾曲部の曲率半径を大きくすることが好ましい。なお、本願において「曲率半径」とは、連結部4の湾曲部の任意の2点を円弧とする仮想円の半径を意味する。連結部4の曲率半径は、0.1mm以上が好ましく、0.275mm以上がより好ましく、0.4mm以上が更に好ましい。また、連結部4と架設部3、連結部4と刺入部2との境界部分についても、上記と同様の曲率半径とすることが好ましい。連結部4を波形状にする場合は、上記の曲率半径となるように、振幅を小さくすればよい。なお、架設部3を波形状とする場合も、上記と同様の曲率半径となるようにすればよい。

20

【0023】

また、各々の実施形態に示すステープル1が用いられる縫合箇所に特に制限は無く、縫合箇所の厚み等に応じた大きさのステープルを用いればよい。ステープル1の大きさは、例えば、縦幅(刺入部2の先端から架設部3の距離)が2~5mm(生体組織に穿孔した後の縦幅は0.5mm~3mm)、横幅(刺入部2と刺入部2との間隔)が1mm~5mm程度のものが例示できるが、上記のとおり、サイズについては、縫合箇所に応じて適宜調整すればよい。

【0024】

各々の実施形態に示すステープル1は、生体内に留置した際に生分解する金属材料であれば、特に制限は無い。例えば、生分解性金属材料としては、純マグネシウムまたはマグネシウム合金、純カルシウムまたはカルシウム合金、純亜鉛または亜鉛合金などが使用される。好ましくは、純マグネシウムまたはマグネシウム合金である。マグネシウム合金としては、マグネシウムを主成分とし、H、C、N、O、Na、P、K、Ca、Fe、B、Al、Si、V、Cr、Mn、Znからなる体内必須元素、もしくはSc、Y、La、Ce、Nd、Sm、Gd、Tb、Dy、Ybからなる希土類元素から選択される少なくとも1つの元素を含有するものが好ましい。

30

【0025】

また、各々の実施形態に示すステープル1は、生分解性金属材料のみで作製してもよいが、生分解性金属材料の周りを、生分解性樹脂でコーティングしてもよい。生分解性樹脂でコーティングすることで、生体内に留置した際のステープル1の腐食の進行を調整することができる。生分解性樹脂としては、生体内で酵素的、非酵素的に分解され、分解物が毒性を示さないものであれば特に限定されない。例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸-ポリカプロラクトン共重合体、ポリオルソエステル、ポリホスファゼン、ポリリン酸エステル、ポリヒドロキシ酪酸、ポリリンゴ酸、ポリ-アミノ酸、コラーゲン、ゼラチン、ラミニン、ヘパラン硫酸、フィブロネクチン、ビトロネクチン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ポリヒドロキシブチレート吉草酸、ポリサリチル酸、ポリペプチド、多糖類、キチン、キトサンなどが挙げられる。

40

50

【0026】

また、生分解性金属材料、又は生分解性金属材料をコーティングしている生分解性樹脂は、生理活性物質を担持しているものであってもよい。生理活性物質は、生分解性金属材料又は生分解性樹脂の表面に担持されていれば特に制限は無く、例えば、生理活性物質を溶剤等に溶解し、塗布すればよい。

【0027】

生理活性物質としては、治療等に用いられている公知の医薬品であれば特に制限は無い。例えば、体内に留置するステープルは生体にとっては異物であるため、抗炎症剤、抗生物質、抗アレルギー剤等を担持することで、術後の炎症等を抑制することができる。また、縫合箇所が血管であれば止血剤等、縫合箇所が癌であれば抗がん剤等を担持してもよい。

10

【0028】

各々の実施形態に示すステープル1は、上記のとおり、連結部4が屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成されていれば、製造方法は特に制限は無い。例えば、少なくとも連結部4及び架設部3の形状に対応した金型を作製し、生分解性金属材料で作製した薄板をプレス成型すればよい。又は、刺入部2、連結部4及び架設部3の形状の金型を作製し、溶融した生分解性金属材料を射出成形すればよい。なお、刺入部2の先端部分は、生体組織に穿孔し易くするためにテーパ状にしてもよい。先端をテーパ状にするためには、プレスや射出成形用の鑄型を調整、又はプレス等で作製したステープをせん断もしくは研削すればよい。

20

【0029】

各々の実施形態に示すステープル1は、公知の生体組織用のステープラーのカートリッジにセットして用いればよい。なお、各々の実施形態に示すステープル1は、連結部4が架設部3より刺入部2の先端側に位置しているため、カートリッジの連結部4に当接する部分が直線形状であると連結部の少なくとも一部は当該部分から離れることになる。そのため、ステープラーのステープルを押圧する部分が従来のコ字状のものを用いると、連結部4の頂部41に押圧力が集中してしまう恐れがある。そのため、各々の実施形態に示すステープル1を用いるステープラーの押圧部は、連結部4と架設部3に適合する形状とすることが好ましい。

30

【0030】

以下に実施例を掲げ、実施形態を具体的に説明するが、この実施例は単にその具体的な態様の参考のために提供されているものである。これらの例示は本願のステープル1の実施形態の特定の具体的な態様を説明するためのものであるが、本願で開示する実施形態の範囲を限定したり、あるいは制限することを表すものではない。

【実施例】

【0031】

<実施例1～5>

[合金線材の作製]

マグネシウム(Mg)、ネオジウム(Nd)、イットリウム(Y)及びジルコニウム(Zr)を、重量%で95.6%Mg-3.0%Nd-1.0%Y-0.4%Zrとなるように、それぞれの純金属を高周波誘導加熱用グラファイト坩堝に入れ、高周波溶解炉チャンパー内の高周波コイル内部に設置した。次に、チャンパー内を真空引きした後、大気圧になるまでヘリウムガスを充填し、坩堝を750℃まで加熱し、坩堝内の金属が全て溶融するのを確認した上で10分間保持し、その後、直ちに坩堝内の溶融物を予め高周波コイルの前面に設置しておいた円柱タイプの銅製鑄型に鑄込んだ。一定時間冷却した後、この鑄型から円柱状の上記合金インゴットを得た。

40

【0032】

得られた合金インゴットは、温度400℃、押出し比15、押出し速度60mm/minの条件で熱間押出し成形し、外径17mmの棒材となるように加工した。そして、この合金棒材からピレット(外径10mm×長さ25mm)を切り出し、温度400℃、押出

50

し比 28 の条件で熱間押し成形を行い外径 1.9 mm の合金線材を得た。

【 0033 】

次に、合金線材を引き抜きダイスに挿入し、常温で引抜き加工を行った。引抜き加工の前後の合金線断面の減面率は 30 % 以下となるように調整し、引抜き加工後には 400 × 30 min の焼鈍を行った。そして、合金線材の線径が 0.25 mm になるまで、引抜き加工、焼鈍を繰り返し行った。

【 0034 】

得られた線径 0.25 mm の合金線材を長さ 25 mm に切断し、以下の直径（曲率半径）のステンレス製棒に押し付けながら 180° 曲げた。

- ・実施例 1：直径 0.2 mm（曲率半径 = 0.1 mm）
- ・実施例 2：直径 0.55 mm（曲率半径 = 0.275 mm）
- ・実施例 3：直径 0.8 mm（曲率半径 = 0.4 mm）
- ・実施例 4：直径 1.0 mm（曲率半径 = 0.5 mm）
- ・実施例 5：直径 1.5 mm（曲率半径 = 0.75 mm）

【 0035 】

図 8（A）は実施例 1、図 8（B）は実施例 2、図 8（C）は実施例 3、図 8（D）は実施例 4、図 8（E）は実施例 5 で、180° 曲げた後の写真である。なお、試料は各々 3 本作製して、上記の曲率半径で曲げた。表 1 に示すように、180° 曲げた際に、実施例 1 の試料（合金線材）は曲げ加工部に亀裂が認められたが（破断はしていない）、実施例 2 ~ 5 の試料は曲げ加工部に亀裂は認められなかった。

【 0036 】

[浸漬実験]

次に、生体内を模した浸漬実験系を作製し、実施例 1 ~ 5 の試料を浸漬実験系に浸漬した際の腐食変化について調べた。

まず、実施例 1 ~ 5 の試料を、0.5 % 硝酸水溶液に 20 秒間浸漬し、酸洗浄を行った後、純水、アセトンの順で超音波洗浄を各 1 分間施し、乾燥した。

次に、牛血清（ニュージーランド産；Thermo Fisher Scientific 社製 Gibco）10 ml を試験管に入れて浸漬実験系を作製した。そして、上記処理を施した試料を試験管に入れ、37 に保たれた恒温槽内で試験管を保持し、浸漬時間 3、6、9 h で腐食状態を観察した。結果を表 1 に示す。浸漬時間が進むにつれ曲げ部での腐食破断が生じ、曲率半径が小さくなるほどその傾向が強くと見受けられた。しかしながら、曲率半径 = 0.4 mm 以上では特に大きな差は見受けられなかった。

【 0037 】

【 表 1 】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
曲率半径	0.1	0.275	0.4	0.5	0.75
破断数(180° 曲げ)	0/3(亀裂のみ)	0/3	0/3	0/3	0/3
浸漬(3h) 切断数	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
浸漬(6h) 切断数	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3
浸漬(9h) 切断数	3/3	2/3	1/3	1/3	1/3

【 0038 】

[穿刺実験]

< 実施例 6 >

上記実施例 1 ~ 5 に記載と同様の手順で得られた線径 0.25 mm の合金線材を、プレス加工により 3 mm（左右の刺入部 2 と連結部 4 の境界 24 を結んだ距離）× 2.5 mm（刺入部 2 と連結部 4 の頂部 41 までの長さ）のステーブル形状に加工した。ステーブルの刺入部 2 の先端は、刺入方向に対しステーブル内側に向かって 45 度の角度でテーパ加工を施した。また、連結部 4 の曲率半径は 0.5 mm とした。架設部 3 の長さは 2.5

mmであった。次に、直径0.5mmのステンレス製棒を加工したステーブルの架設部3に押付けることによって、架設部4が連結部4の頂部4.1より刺入部2の先端2.1側に曲率半径0.25mmの凹みを有するステーブルを作製した。図9(A)は作製したステーブルの写真である。

【0039】

次に、作製したステーブルを、豚肉を詰めた腸管に穿刺した。図9(C)は、腸管に穿刺したステーブルの写真である。

【0040】

<比較例1>

実施例6において、直径0.5mmのステンレス製棒をステーブルの架設部3に押付けず、プレス加工した状態のステーブルを比較例1とした以外は、実施例6と同様に腸管に穿刺した。図9(B)は比較例1のステーブルの写真、図9(D)は腸管に穿刺したステーブルの写真である。

10

【0041】

図9(A)~(D)から明らかなように、架設部が連結部頂部より刺入部先端側に位置するステーブルは、縫合箇所に着していることが確認された。一方、比較例1のステーブルは連結部で止まり、架設部が縫合箇所に着するに至らなかった。

以上の結果より、ステーブルの連結部が屈曲点を有しない湾曲部を含む形状に形成されると、生体内で破断し難くなり、更に、連結部の頂部と頂部を結んだ線より架設部の少なくとも一部が刺入部の先端側に位置することで、縫合箇所を長期間にわたり密着できることが明らかとなった。

20

【0042】

[動物体内での縫合実験]

<実施例7>

実施例1の原料に代え、マグネシウム(Mg)、レアアース(RE;Ndを主成分とするミッシュメタル)、イットリウム(Y)を、重量%で96%Mg-3.0%RE-1.0%Yとなるように用いた以外は、実施例1と同様の手順で合金線材を作製し、次いで、線径0.25mmの線材を、プレス加工により3mm(左右の刺入部2と連結部4の境界2.4を結んだ距離)×2.5mm(刺入部2と連結部4の頂部4.1までの長さ)のステーブル形状に加工した。ステーブルの刺入部2の先端は、刺入方向に対しステーブル内側に向かって45度の角度でテーパ加工を施した。

30

次に、作製したステーブルを用い、以下の手順により動物体内で縫合を行い病理所見の検討を行った。

(1)全身麻酔下で豚3頭を開腹し、回腸末端から50cmの部位を縫合器(エチコン(ジョンソン・エンド・ジョンソン)社製;Powered ECHILON FLEX)を用いて小腸機械縫合した。

(2)術後、1週間、2週間、4週間飼育した後開腹し、縫合部周囲の病理所見を観察した。病理所見は、縫合部の周囲の肉眼観察と、HE染色により観察した。HE染色は、以下の手順で行った。

(a)研磨標本を脱樹脂後、水洗した。

40

(b)ワイゲルト鉄ヘマトキシリン液に60分浸漬した。

(c)水洗後、エオジン液に7分浸漬した。

(d)エタノールで脱水し、キシレンで透徹後、封入した。

【0043】

図10(A)は術後1週間のHE染色した切片の写真(20倍拡大)、図10(B)は術後1週間のHE染色した切片の写真(200倍拡大)、図11(A)は術後2週間のHE染色した切片の写真(40倍拡大)、図11(B)は術後2週間のHE染色した切片の写真(100倍拡大)、図12(A)は術後4週間のHE染色した切片の写真(100倍拡大)、図12(B)は術後4週間のHE染色した切片の写真(400倍拡大)である。

【0044】

50

< 比較例 2 >

実施例 7 のステープルに代えチタン製ステープル（エチコン（ジョンソン・エンド・ジョンソン）社製；E C R 4 5 W）を用い、実施例 7 とずらした位置（胃幽門部から 5 0 c m）で小腸機械縫合した以外は実施例 7 と同時に小腸縫合を行った。病理所見の観察は、実施例 7 と同様の手順で行った。

【 0 0 4 5 】

図 1 0（C）は術後 1 週間の H E 染色した切片の写真（2 0 倍拡大）、図 1 0（D）は術後 1 週間の H E 染色した切片の写真（2 0 0 倍拡大）、図 1 1（C）は術後 2 週間の H E 染色した切片の写真（4 0 倍拡大）、図 1 1（D）は術後 2 週間の H E 染色した切片の写真（1 0 0 倍拡大）、図 1 2（C）は術後 4 週間の H E 染色した切片の写真（1 0 0 倍拡大）、図 1 2（D）は術後 4 週間の H E 染色した切片の写真（4 0 0 倍拡大）である。

10

【 0 0 4 6 】

図 1 0（A）～（D）及び肉眼観察から、術後 1 週間の時点で以下の病理所見が得られた。

（a）実施例 7（M g ステープル）及び比較例 2（T i ステープル）とも金属周囲に炎症細胞浸潤を認めたが、その影響は比較的狭い範囲にとどまっていた。

（b）M g ステープル及び T i ステープルとも金属周囲の炎症は粘膜から漿膜面へ及んでいた。炎症の度合いは同程度であった。

（c）T i ステープルの方が、金属を中心に好中球・好酸球・リンパ球による炎症波及が強かった。

20

【 0 0 4 7 】

図 1 1（A）～（D）及び肉眼観察から、術後 2 週間の時点で以下の病理所見が得られた。

（d）M g ステープル及び T i ステープルとも比較的強い炎症細胞浸潤を標本全体に認めた。金属片とある程度離れているところにも炎症の波及が認められた。

（e）M g ステープル及び T i ステープルとも金属周囲の炎症は粘膜から漿膜面へ及んでいた。炎症の度合いは同程度であった。

（f）T i ステープルの方が、金属を中心に好中球・好酸球・リンパ球による炎症波及が強かった。

【 0 0 4 8 】

図 1 2（A）～（D）及び肉眼観察から、術後 4 週間の時点で以下の病理所見が得られた。

（g）M g ステープル及び T i ステープルとも同程度に比較的強い炎症細胞浸潤を標本全体に認めた。また、金属片とある程度離れているところにも炎症の波及が認められた。

（h）T i ステープルの方が、金属を中心に好中球・好酸球・リンパ球による炎症波及が強かった。

30

【 0 0 4 9 】

実施例 7 及び比較例 2 より、M g ステープル及び T i ステープルとも、術後 1 週間までは金属片の埋込に伴う局所の炎症性変化は、金属片のごく近傍（周囲のみ）に留まっており、炎症の度合いは両者で同程度であった。そして、術後 4 週間の間で、M g ステープル及び T i ステープルとも、比較的強い炎症細胞浸潤を組織全体に認め、炎症は金属片から比較的離れたところにも認められた。しかしながら、T i ステープルと比較すると、M g ステープルの方が好中球・好酸球・リンパ球による炎症波及が弱いことが明らかとなった。以上の結果より、生体内に留置するステープルの材料として、生分解性金属材料の方が好ましいことを確認した。

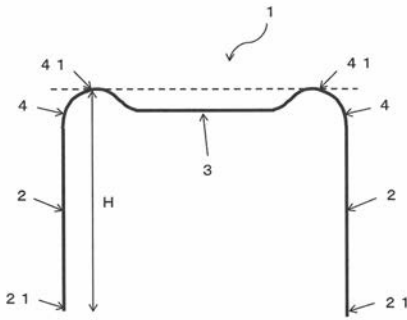
40

【 産業上の利用可能性 】

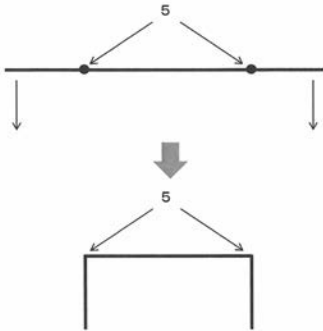
【 0 0 5 0 】

本願で開示する実施形態のステープルを用いると、縫合箇所を長期間にわたり密着することができる。したがって、医療機関における手術に有用である。

【 図 1 】



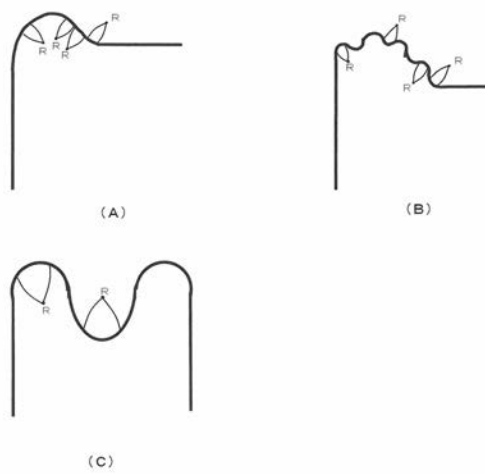
【 図 2 】



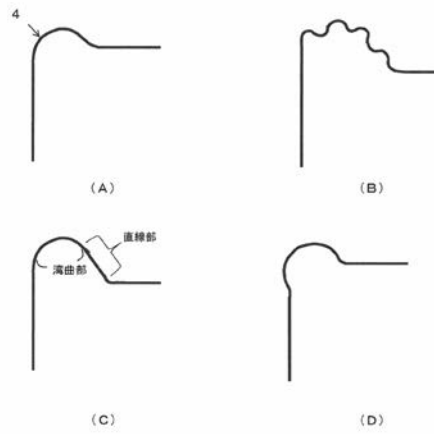
【 図 5 】



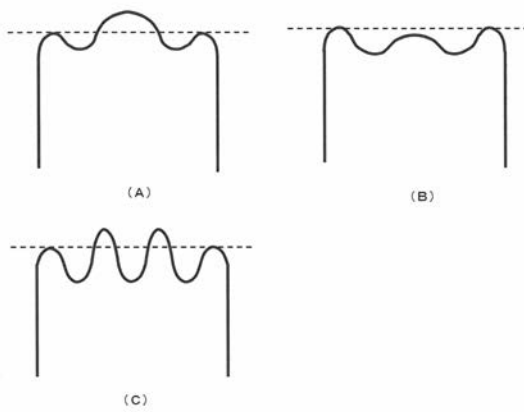
【 図 6 】



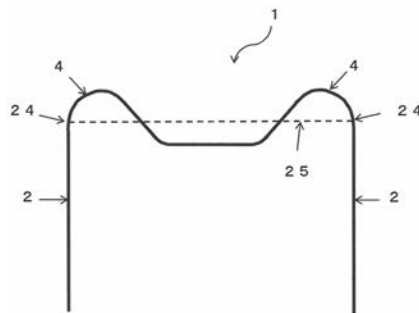
【 図 3 】



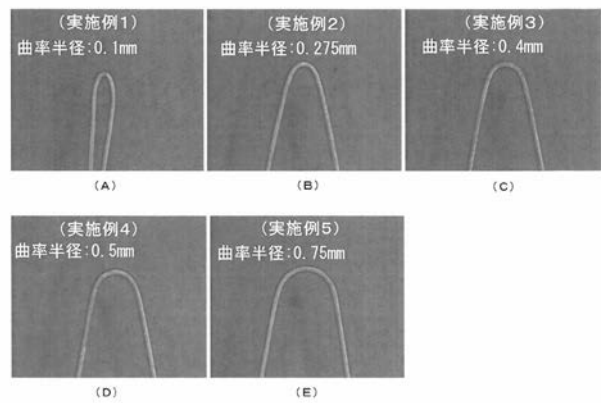
【 図 4 】



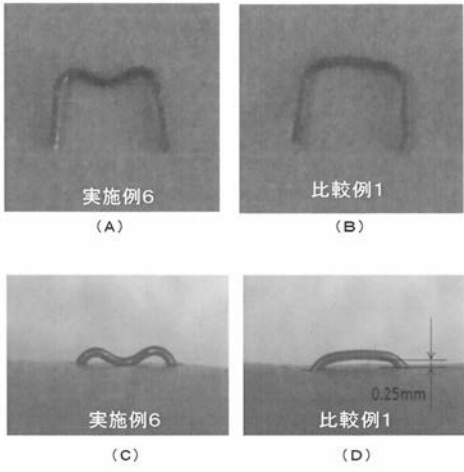
【 図 7 】



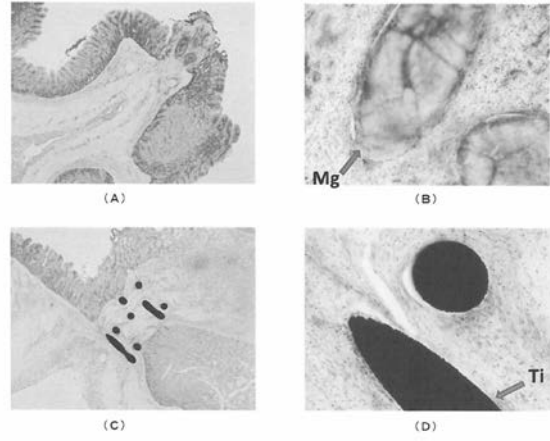
【 図 8 】



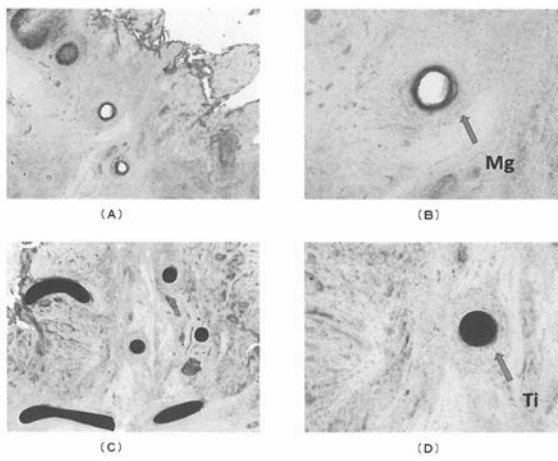
【 図 9 】



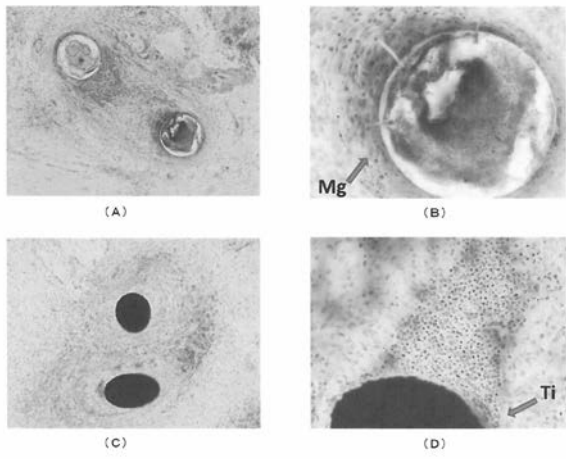
【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2016/080002
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B17/064(2006.01)i, A61B17/08(2006.01)i, A61L17/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B17/064, A61B17/08, A61L17/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2006-334412 A (Tyco Healthcare Group LP), 14 December 2006 (14.12.2006), paragraphs [0012] to [0016], [0022]; fig. 1 to 5 & US 2006/0291981 A1 paragraphs [0025] to [0029], [0035]; fig. 1 to 5 & EP 1728473 A1	1-5
Y	JP 2005-530559 A (Angiolink Corp.), 13 October 2005 (13.10.2005), paragraphs [0003], [0066] to [0070]; fig. 67 to 71 & US 2004/0093024 A1 paragraphs [0023], [0092] to [0096]; fig. 67 to 71 & WO 2004/000133 A1	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 December 2016 (27.12.16)		Date of mailing of the international search report 10 January 2017 (10.01.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/080002

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-268909 A (Tyco Healthcare Group LP), 19 November 2009 (19.11.2009), paragraphs [0021] to [0041]; fig. 2 to 3d & US 2009/0281554 A1 paragraphs [0036] to [0056]; fig. 2 to 3d & EP 2116192 A1 & CN 101574273 A	1-5
Y	JP 2008-536540 A (Tyco Healthcare Group LP), 11 September 2008 (11.09.2008), paragraphs [0007] to [0019] & US 2008/0249564 A1 paragraphs [0009] to [0021] & WO 2006/099219 A2	1-5
A	JP 2011-518017 A (Simcha MILO), 23 June 2011 (23.06.2011), paragraphs [0021] to [0024]; fig. 1 to 3 & US 2011/0034953 A1 paragraphs [0030] to [0033]; fig. 1 to 3 & WO 2009/130631 A2	1-5
A	JP 2004-154544 A (Ethicon Endo-Surgery, Inc.), 03 June 2004 (03.06.2004), paragraph [0014]; fig. 5 & US 2003/0233105 A1 paragraph [0034]; fig. 5A to 5B & EP 1366719 A1	1-5
A	JP 6-315486 A (United States Surgical Corp.), 15 November 1994 (15.11.1994), column 19, lines 11 to 49; fig. 28 & US 5289963 A column 23, lines 11 to 59; fig. 28 & EP 600173 A1	1-5

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2016/080002									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B17/064(2006.01)i, A61B17/08(2006.01)i, A61L17/00(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B17/064, A61B17/08, A61L17/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2016年										
日本国実用新案登録公報	1996-2016年										
日本国登録実用新案公報	1994-2016年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
Y	JP 2006-334412 A (タイコ ヘルスケア グループ リミテッド パートナーシップ) 2006.12.14, 段落[0012]-[0016], [0022], 図 1-5 & US 2006/0291981 A1, 段落[0025]-[0029], [0035], 図 1-5 & EP 1728473 A1	1-5									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献									
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの									
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの									
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 27.12.2016		国際調査報告の発送日 10.01.2017									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中村 一雄	31 7875								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3386									

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 8 0 0 0 2
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2005-530559 A (アンジオリンク・コーポレーション) 2005.10.13, 段落[0003], [0066]-[0070], 図 67-71 & US 2004/0093024 A1, 段落[0023], [0092]-[0096], 図 67-71 & WO 2004/000133 A1	1-5
Y	JP 2009-268909 A (タイコ ヘルスケア グループ リミテッド パ ートナーシップ) 2009.11.19, 段落[0021]-[0041], 図 2-3d & US 2009/0281554 A1, 段落[0036]-[0056], 図 2-3d & EP 2116192 A1 & CN 101574273 A	1-5
Y	JP 2008-536540 A (タイコ ヘルスケア グループ エルピー) 2008.09.11, 段落[0007]-[0019] & US 2008/0249564 A1, 段落[0009]-[0021] & WO 2006/099219 A2	1-5
A	JP 2011-518017 A (シムチャ ミロ) 2011.06.23, 段落[0021]-[0024], 図 1-3 & US 2011/0034953 A1, 段落[0030]-[0033], 図 1-3 & WO 2009/130631 A2	1-5
A	JP 2004-154544 A (エシコン・エンドーサージェリイ・インコーポ レイテッド) 2004.06.03, 段落[0014], 図 5 & US 2003/0233105 A1, 段落[0034], 図 5A-5B & EP 1366719 A1	1-5
A	JP 6-315486 A (ユナイテッド ステイツ サージカル コーポレイ ション) 1994.11.15, 第 19 欄第 11-49 行, 図 28 & US 5289963 A, 第 23 欄第 11-59 行, 図 28 & EP 600173 A1	1-5

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 L 17/14 1 0 0

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(72)発明者 花田 幸太郎
茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 国立研究開発法人産業技術総合研究所つくばセンター内
Fターム(参考) 4C081 AC03 BA16 CA162 CA172 CA242 CD082 CD122 CD152 CD172 CG08
DA16
4C160 CC06 MM22 MM32 NN04

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。