

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15813

研究課題名(和文)肥満症および肥満関連疾患改善のための新しい内視鏡治療法の開発

研究課題名(英文)A novel endoscopic treatment for an obesity patient

研究代表者

山崎 泰史(Yamasaki, Yasushi)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：80815168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：肥満症改善を目指した内視鏡治療の開発を目的とし、生後8週のブタ6匹を用いて内視鏡的胃筋層(神経叢)切開術の安全性および実施可能性を検証した。普通食コントロール、高脂肪食、高脂肪食+筋層(神経叢)切開術のブタをそれぞれ2匹ずつ準備した。筋層(神経叢)切開術は安全に施行可能であり、処置後の2匹は鎮痛剤や抗生剤の使用なく安楽死の2週間まで問題なく生存した。処置部位の病理評価では神経叢が切断された痕があり、意図した結果であった。処置を加えた2匹は高脂肪食のみの2匹よりも体重増加は緩やかであり、血中コレステロール値も若干の低下を認めた。ただ、十分なサンプル数ではないため本法の有効性評価が今後必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病や癌の原因となる肥満症に苦しむ患者は増加の一途をたどっており、内科治療に抵抗性の患者も多い。その場合、外科治療の選択肢があるが外科治療は身体的負担が大きい。内視鏡治療は低侵襲だが、本邦で実施可能な内視鏡治療には安全性・有効性ともに十分なものはない。本研究では、食道や胃の機能障害改善目的に考案された内視鏡的胃筋層切開術を肥満治療に応用することを目的とし、その胃筋層神経叢切開効果、体重・代謝改善への可能性を検証したものである。今回、内視鏡的胃筋層(神経叢)切開術が安全で実施可能であることが証明されたため、今後肥満・代謝改善にどの程度有効かわかれば、肥満に悩む患者の助けになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to develop a novel endoscopic procedure to improve obesity. Per-oral endoscopic myotomy, which was previously invented for the esophageal and gastric dysfunction, was applied for the treatment of obesity, and named as per-oral endoscopic myo-neurotomy (Modified POEM/POEM-N). The safety and feasibility of POEM-N using six porcine models was evaluated. Two controls, 2 high-fat models and 2 high-fat models performed POEM-N was prepared. Two models after POEM-N could eat meals the day after the procedure, and were well doing, which suggested POEM-N was safe. After POEM-N, Auerbach's plexus was hyperplastic, which suggested the regenerative changes after disconnection. The degree of weight gain was slightly slower in POEM-N than that in high-fat models, and serum cholesterol was slightly lower in POEM-N than that in high fat models. However, the sample size was too small, thus further investigations including the evaluation of POEM-N for obesity are warranted.

研究分野：内視鏡治療

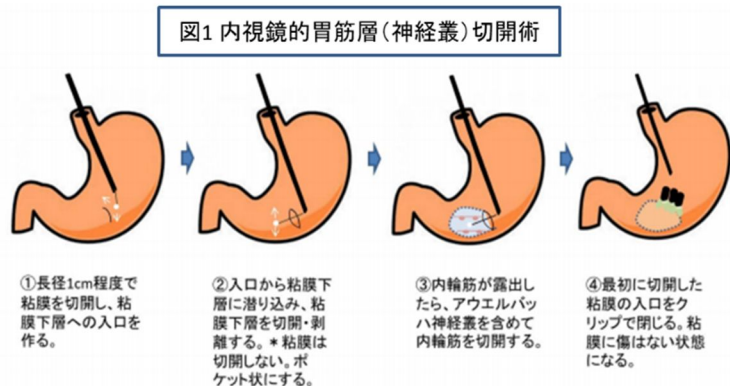
キーワード：肥満症 代謝 内視鏡治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、世界人口の約 3 割にあたる 21 億人あまりは過体重もしくは肥満であるとされており (Ng M, et al. Lancet 2014.) しかも、肥満は生活習慣病や消化器癌の危険因子であるため (Bhaskaran K, et al. Lancet 2014) 肥満は世界規模で取り組むべき問題となっている。肥満および肥満関連疾患を有する肥満症に対しては、内科治療が一般的に行われてきたが、内科治療では不十分な患者が一定数存在する。特に高度肥満患者 (体格指数 35kg/m² 以上) は内科治療が難しく、有効かつ長期的な効果を期待できる治療法として外科治療 (胃十二指腸バイパス術やスリーブ状胃切除術) が注目されてきた。本邦でも、2014 年には高度肥満患者に対して腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険適応された。しかし、高度肥満患者の外科治療は手技的な難易度が高く、しかも難治な偶発症が起こり得る。このため、低侵襲に体重減少および代謝改善効果を実現できる経口内視鏡を用いた内視鏡治療法の開発が期待されている。欧米より、内視鏡的十二指腸空腸バイパススリーブ術 (Schouten R, et al. Ann Surg 2010.) や内視鏡的スリーブ胃形成術 (Lopez-Nava G, et al. Obes surg 2017.) といった内視鏡治療法が考案されているが、いずれもまだ十分な方法とは言えない。内視鏡的スリーブ胃形成術は最も期待されている方法であるが、全層縫合器を用いて胃粘膜を胃内腔側に縫い合わせるため、縫合部では胃粘膜の観察が困難になる。特に胃癌の多いアジア諸国にとっては、将来がんなどの病気ができた場合にその病気を見落とす可能性があるという方法であるため受け入れがたい。

我々はこのような問題点を解決し得る肥満治療法として、内視鏡的胃筋層切開術に着目した。内視鏡的筋層切開術は本邦で考案された食道アカラシアに対する治療法だが (Inoue H, et al. 2010 Endoscopy.) 近年は胃の筋層肥厚や神経障害による機能不全が原因と考えられる胃幽門狭窄や胃不全麻痺に対する治療としても実施されている。肥満患者に対しては、幽門輪を温存し、胃の内輪筋とアウエルバッハ神経叢 (内輪状筋層と外縦走筋層の間に分布している) を切開することで胃蠕動が抑えられ、胃内容物の通過遅延、胃内容量の低下が起こり、食事摂取量が低下し、体重減少効果を期待できる可能性が高いと我々は考えた。このため、内視鏡的胃筋層切開術の肥満治療への応用 (内視鏡的胃筋層神経叢切開術) の着眼に至った (図 1)。そこで、内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術が肥満症に対する内視鏡治療法として安全で実施可能かを評価するため、ブタを用いた今回の動物実験を計画した。



2. 研究の目的

ブタによる動物実験で内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術の安全性および実施可能性を評価することを本研究の目的とする。具体的には下記の通りである。

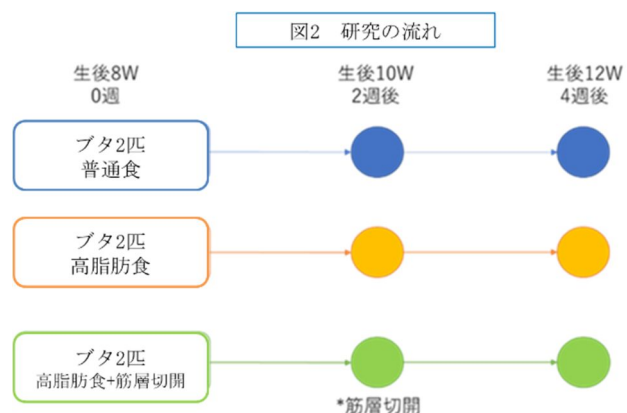
- (1) ブタの内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術を行うことで、病理学的にもアウエルバッハ神経叢が切離できているか評価すること。
- (2) 内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術が安全で実施可能か評価すること。
- (3) 内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術が体重および代謝に与える影響を評価すること。

3. 研究の方法

ブタを 6 匹準備し、図 2 に従って、普通食コントロール、高脂肪食、高脂肪食 + 内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術を 2 匹ずつ準備し 4 週飼育を行い、最後に安楽死させる。内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術後の病理評価、内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術前後での体重・血中脂質値・胆汁酸・消化管ホルモン、の評価を行う。同じ月齢 (8 週) のブタを準備する。

(1) 内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術 2 週後に安楽死させ、胃組織を採取し病理学的評価を行う。処置部位の病理標本作製し、アウエルバッハ神経叢の状態を残り 4 匹と比較する。内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術は胃前庭部切開径 8 × 8cm を行う。

(2) 内視鏡的胃筋層 (神経叢) 切開術後のブタの状態を観察し、食餌摂取状況、苦痛の状況を評価する。全 6 匹に対して、安楽死前に内視鏡で胃内を観察し、胃の状態を内腔側から評価する。安楽死後に、胃周囲の状況を腹膜側からも評価し、腹膜炎の有無を評価する。



(3) 全6匹に対して、生後8週から計測して0週、2週(処置時)、4週に体重、血糖値、脂質値(中性脂肪、コレステロール)、胆汁酸、Glucagon Like Peptide-1(GLP-1)の測定を行う。安楽死後に、肝臓組織を採取し、肝中の脂質量も行う。GLP-1はBD™P800採血管を用いて採取し、各種血液検査項目は株式会社スカイライト・バイオテックで測定したものを評価する。

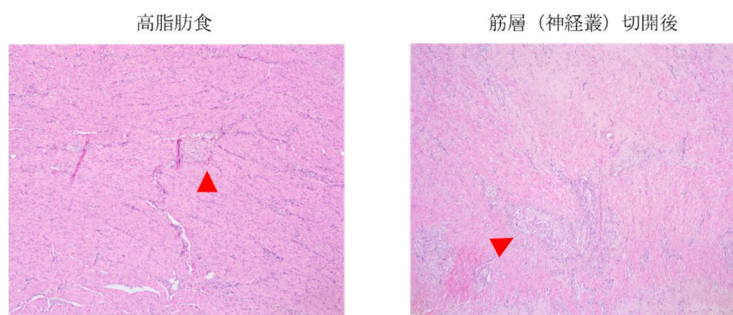
4. 研究成果

内視鏡的胃筋層(神経叢)切開術を行った2匹では、獣医による全身麻酔下に胃前庭部大彎に8×8cm大の粘膜下ポケットを作成後、筋層(神経叢)切開を行った。切開後、粘膜下ポケットへの入り口は内視鏡クリップで縫縮した。内視鏡挿入からクリップ縫縮の処置終了までの時間は約3時間であった。術中にブタのバイタルサインに変動はなかった。

(1) アウエルバッハ神経叢の病理学的評価

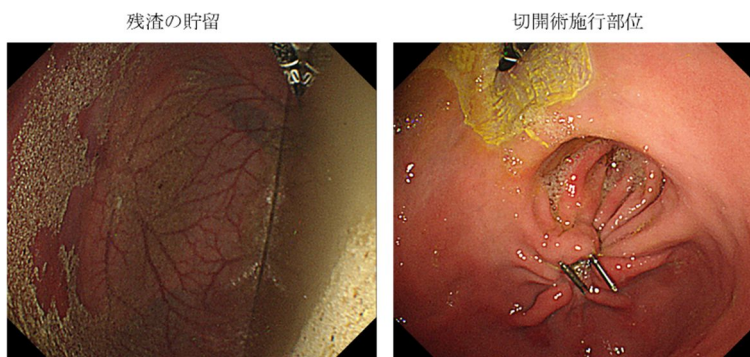
筋層(神経叢)切開部の病理標本を図3に示す。赤色矢頭がアウエルバッハ神経叢である。内視鏡的胃筋層(神経叢)切開術後には、過形成性変化を認め、アウエルバッハ神経叢が筋層(神経叢)切開術により断裂していたことが示唆された。

図3 アウエルバッハ神経叢



(2) 安全性・実施可能性の評価
内視鏡的胃筋層(神経叢)切開術を行った2匹はいずれも問題なく翌日から食餌摂取可能であり、鎮痛剤や抗生剤の使用は必要なかった。安楽死の日まで問題なく生存した。また、安楽死前の内視鏡評価では、処置部に穿孔等の有害事象はなく、また内視鏡的胃筋層(神経叢)切開術を行ったブタ2頭のうち1頭では、図4のように胃内に食物残渣の著明な貯留を認めた。安楽死後の腹腔側からの評価では軽度癒着は認めしたが、腹膜炎の所見はなかった。

図4 切開2週後



(3) 体重・代謝への影響の評価

生後8週から計算して2週(処置時)と4週での体重差は、普通食コントロールで1.88kg増、高脂肪食で2.79kg増、高脂肪食+筋層(神経叢)切開術で2.26kg増であり、切開術で体重増加を抑えることができる可能性が示唆された。血中コレステロール値の2週と4週後での差は、普通食コントロールで2.6mg/dL増、高脂肪食で23.8mg/dL増、高脂肪食+筋層(神経叢)切開術で8.8mg/dL減であった。しかし、血中中性脂肪値は、筋層(神経叢)切開術で、高脂肪食のみよりも増加を認めた。同様に肝臓組織中中性脂肪値も、筋層(神経叢)切開術で普通食および高脂肪食のみよりも高かった。血糖値の2週と4週後での差は、普通食コントロールで13mg/dL増、高脂肪食で5mg/dL増、高脂肪食+筋層(神経叢)切開術で5.5mg/dL減であり、GLP-1の差は、普通食コントロールで1.43pmol/L減、高脂肪食で0.65pmol/L減、高脂肪食+筋層(神経叢)切開術で1.98pmol/L増であった。ただ、今回のサンプル数では切開術の影響の十分な評価は困難であった。胆汁酸はそれぞれでの増減がそもそも乏しく、サンプル数を増加した評価が望ましいと考えられた。

上記結果より、内視鏡的胃筋層(神経叢)切開術は、安全で実施可能であり、アウエルバッハ神経叢の切断が可能であることが示唆された。肥満症改善を目的とした更なる有効性評価のステップに進む価値があると考えられる。今回は脂肪食の調整に費用が必要であり十分なサンプル数での検証が行えなかった。また食餌摂取量を一定量に統一したため、体重や代謝への十分な評価も困難であった。次のステップとして、サンプル数を増やし、食餌量を無制限にし、長期飼育を行った状態での本法の体重および代謝への影響を評価することが望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 濱田健太、山崎泰史、高木章乃夫、岡田裕之、田中健大
2. 発表標題 肥満に対する胃経口内視鏡的筋層切開術変法の試み
3. 学会等名 第11回 肥満と消化器疾患研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------