

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K16300

研究課題名（和文）粘膜側から漿膜側に位置情報を伝達し固定するための新規デバイスの開発

研究課題名（英文）Development of a novel device for transmitting and fixing positional information from the mucosa side to the serosa side

研究代表者

三ツ井 崇司（MITSUI, Takashi）

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：30816591

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）：胃壁の層を固定し胃粘膜側の位置情報を漿膜面側に伝える目的で、新規薬剤の開発を現在も継続中である。

また、開発過程で、胃壁を貫通させ仮縫合する新たな外科的技術を考案した。その技術を胃癌に対する幽門保存胃切除術の再建に応用し、non-opened clean end-to-end anastomosis method; NoCEAMと命名し臨床導入した。NoCEAMの実現可能性、短期安全性は良好であり、術後合併症を低減させる可能性が示唆され、英文論文として採用された。またこの手技を胃上部早期胃癌にも応用しあらたな概念の術式を学会発表した。またこの手技をさらに他の術式にも発展させ、臨床試験中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幽門保存胃切除術は幽門側胃切除術に比べ、術後の下痢やダンピング症状が軽度で、術後栄養状態が良好で体重減少が抑えられ、胆石発生が少ないことが既に示されているが、唯一のデメリットは食物排出遅延の率が高いことであった。本研究で開発されたNoCEAMは、胃を開放しない端々吻合の再建法であるため、感染性合併症と共に食物排出遅延をも低減させることが期待された。実際に臨床試験では、感染性合併症と食物排泄遅延は極めて低率であった。NoCEAMによって幽門保存胃切除術の唯一のデメリットが低減すれば、幽門側胃切除に代わり幽門保存胃切除術が普及することで、胃切除後の合併症や機能障害に苦しむ率が低減すると期待される。

研究成果の概要（英文）：We are still developing novel drugs to fix the layers of the gastric wall and to transmit positional information from the gastric mucosal side to the serosal side. During the development process, a new surgical technique was also devised to penetrate the stomach wall and temporarily suture it. We applied this technique to the reconstruction of pylorus-preserving gastrectomy for gastric cancer. We named it the non-opened clean end-to-end anastomosis method; NoCEAM, and introduced it clinically. The feasibility and short-term results of NoCEAM were favorable, suggesting its potential to reduce postoperative complications. The paper was accepted for publication in English. We also applied this technique to early-stage gastric cancer in the upper gastric region and presented a new concept of the procedure at a conference. We have also further developed this technique into other procedures. Clinical studies are underway.

研究分野：上部消化管外科

キーワード：胃癌 低侵襲手術 幽門保存胃切除

#### 1. 研究開始当初の背景

胃癌に対する外科的治療として、腹腔鏡下胃切除やロボット支援下胃切除などの鏡視下手術が急速に増加している。しかし鏡視下手術では、腹腔側から病変の位置が認識できない問題点があり、粘膜側から漿膜側に位置情報を伝えるマーキングデバイスを留置する必要性があった。現存のマーキングデバイスは粘膜層に着けるクリップであったため、胃の層がずれることで位置が不正確となる問題点や、クリップを留置しても手術までの待機期間に食残で脱落する問題点も存在していた。

#### 2. 研究の目的

粘膜側から漿膜側に位置情報を伝え、胃壁の層のずれを防止するために筋層に留置固定することができ、ある一定期間は残存する新規医療デバイスを開発することを目的とした。

#### 3. 研究の方法

研究用の経口内視鏡を用いて、ブタ切除胃を腹腔鏡用トレーニングキットに固定して机上実験を行った。目的を物理的に達成するためのマーキングピンと、そのデリバリーデバイスを、企業と共同して開発を行った。ピンは、形状記憶合金を用いたマイクロピンの試作品を多数作成した。ピンを経内視鏡的に運ぶデリバリーデバイスは、EUS-FNA用の穿刺針をベースとして用い、改良を重ねた。施行者が握りこむことにより、胃壁内にピンを刺入する長さを調整しながら安定して送り出すための装填システムは、企業と作成した。

マーキングピンにコーティングするための蛍光材料の開発に関しては、大学の工学部と連携しミーティングを重ねた。実際に使用している手術支援用ロボット da Vinci に実装されている近赤外線カメラを用い、試作品の蛍光の程度を評価した。

#### 4. 研究成果

刺入成功率、脱落率などを計測し、安全に安定して筋層まで刺入できるピンの形状を決定した。しかし、ピンをデリバリーデバイスに装着する際の技術的な簡便性、経口内視鏡が屈曲している状況下でデリバリーデバイスの中を通しピンを先端まで運ぶ安定率、送気脱気によって胃壁の厚さが変わる環境下で漿膜を貫通しないようにピンの刺入長を施行者が調整する機構とその安定性、に課題を認め、上市するに至っていない。

また、研究の目的を達成するために、ピンではなく薬剤にて目的を達成することを検討した。他大学の工学部と共同して、蛍光材料の薬剤の試作品を作成した。粘膜下層と筋層に留置することによって位置情報伝達のズレを防止し、拡散せずに局所のみに留置し続けることができ、かつ1か月程度安定して粘膜下層にとどまることを目指している。現在は、血液と反応後に漿膜面から十分にピンポイントで同定できる濃度の試作品作成を続けている。

本研究開発の過程で、漿膜側から針糸を穿刺し、胃壁を外反させ仮縫合する新たな手術手技を考案するに至った。この新たな手技を、胃癌に対する幽門保存胃切除術の再建に応用し、non-opened clean end-to-end anastomosis method; NoCEAM と命名した。

幽門保存胃切除術は早期胃癌に対する機能温存術式の一つである。胃中部の早期胃癌に対しては標準的治療として幽門側胃切除術が行われてきたが、幽門を温存しても癌が治る確率は変わらないことが分かり、胃の出口の幽門を温存する幽門保存胃切除術が開発された。幽門保存胃切除術は幽門側胃切除術に比べ、術後の下痢やダンピング症状が軽度で、術後栄養状態が良好で体重減少が抑えられ、胆石発生が少ないことが既に示されているが、唯一のデメリットは術後の食物排出遅延が6~8%と高いことであった。また、これまで報告された最大の報告(897症例)では、幽門保存胃切除術の術後合併症の1位と2位は食物排出遅延(CD-II以上は7.6%)と腹腔内感染(CD-I以上は9.1%)であり、この2つの合併症には強い関連がある(ハザード比3.56)ことが報告されていた。

そこで我々は、軽微な腹腔内感染が原因で食物排出遅延が結果として引き起こされている可能性があると仮定した。もし腹腔内感染を低減することができれば、食物排出遅延も同時に低減するのではないかと想定した。腹腔内感染の原因菌がどこから来ているかを考察すると、現存する再建法は全て胃の内腔を開放することから、胃の内容液が腹腔内に漏出することは避けられず、感染の原因菌は胃の開放から由来する可能性を考えた。もし胃を全く開放せずに胃を吻合することができれば、腹腔内感染を低減できるのではないかと考えた。

そこで、胃を全く開放せず、生理的な端々吻合を行う新たな再建法として non-opened clean end-to-end anastomosis method を開発した。

NoCEAM の具体的な手術手技としては、胃癌に対するリンパ節郭清は胃癌治療に則りこれまでと同様に行う。郭清終了後に、再建に入る。病変の位置をもとに、胃の口側切離線と肛門側切離線

を決定する。切離線上の小弯・大弯・その中点の三か所にマーキングを行う。(図1) その後、各小弯のマーキング、中点のマーキング、大弯のマーキングと針を刺入して刺出する。(図2) その後、糸を固定するクリップにて、胃壁を寄せた状態で糸をクリップし、胃壁が外反した状態とする。(図3) これにて、病変を含む切除すべき検体は、ドーナツ状に外反する。

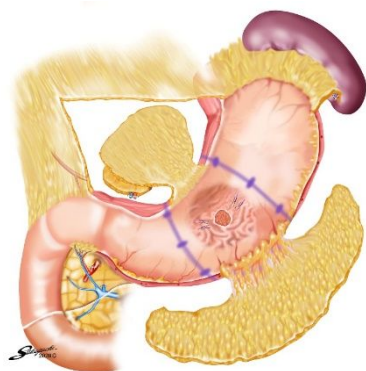


図1；マーキング

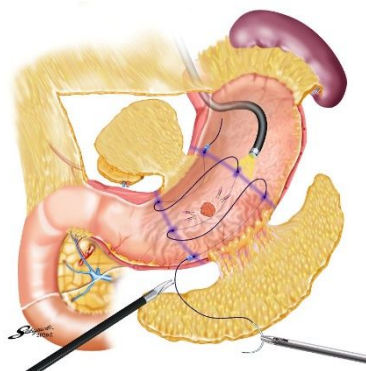


図2；縫合

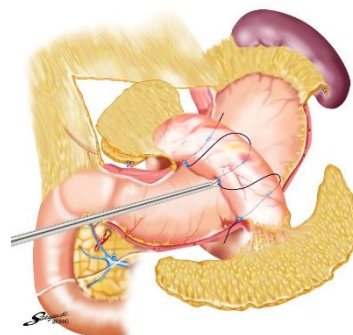


図3；閉鎖固定

次に、腫瘍の無い場所から外反した検体に垂直に自動縫合器でドーナツを離断し、検体の形を0字型からC字型に変える。その後、胃壁を固定したクリップに沿って、胃壁を全周性に自動縫合器で切離すると、検体はC字型からI字型となり胃壁から離断される。

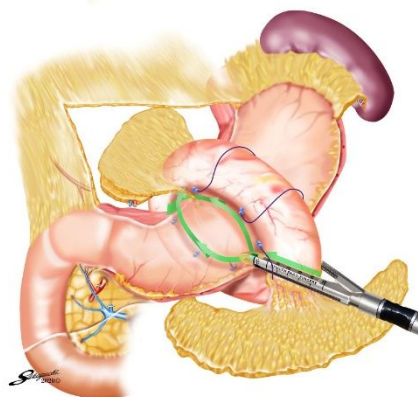


図4；切離

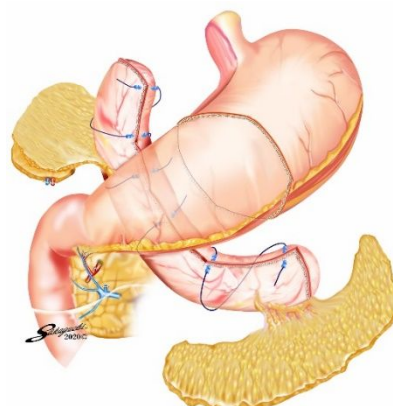


図5；完成形

これまで胃癌の手術では検体の切除と再建はそれぞれ別の自動縫合器で別々に行うことが当然であったが、本法は、検体切除と再建が同時に完成する、全く無駄のない合理的な方法である。引き出した検体は、開くとこれまでの手術の検体と同様の形であり、これまでの手術と手順が変わったのみで郭清度や検体の形などは同じである。



写真1；開く前の検体



写真2；開いた後の検体

また、検体はこれまでにない細長い検体となるため、臍の25mmの層から抜き出すことが可能となり、手術層が最小化され、術後疼痛が最少となることも期待される。

本法は、ブタ切除胃にて実行可能性を検証し、生体ブタ実験を施行し、実行可能であることを示した。その後、大学倫理委員会等の承認を得て、臨床研究として臨床導入をした。

現段階で NoCEAM は 46 例に施行され、実行可能性は完遂率 100% (46/46)、全例に予定通りに完遂された。周術期短期成績としては、平均値で、手術時間 3 時間 57 分、出血量 13ml、使用自動縫合器数 4.9 個、術後在院日数 8.9 日、郭清リンパ節個数 36.9 個、全合併症率は 4.3% (2/46) であった。腹腔内感染性合併症は 0% (0/46)、食物排泄遅延は 2.2% (1/46) であった。術後栄養状態、体重減少率も良好であり、この結果は英文論文として投稿し採用された。(J Gastric Cancer. Oct;23(4): Mitsui T, et al)

本研究で開発された NoCEAM は、胃を全く開放しない端々吻合の再建法であり、感染性合併症と共に食物排出遅延をも低減させることが期待される。実際に、感染性合併症は現段階では 0%、食物排泄遅延は 2.2% と、既報と比べると極めて低い傾向であり、有用な術式と考えられる。

NoCEAM によって幽門保存胃切除術の唯一のデメリットが低減すれば、幽門側胃切除に代わり幽門保存胃切除術が普及していくことが期待される。それにより、胃切除後の合併症や機能障害に苦しむ率が減ることが、望まれる。

また現在、この手技を胃上部領域の早期胃癌にも応用し、あらたな概念の術式を考案し学会発表した。またこの手技を他の術式にも発展させ新たな術式を考案し、現在、臨床試験中である。

# 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1 . 著者名 Takashi Mitsui, Kazuyuki Saito, Yuhei Hakozaiki, Yoshiyuki Miwa, Takuji Noro, Emiko Takeshita, Taizen Urahashi, Yasuyuki Seto, Takashi Okuyama, Hideyuki Yoshitomi	4 . 巻 in press
2 . 論文標題 Novel clean end-to-end anastomosis method without opening the stomach lumen in totally laparoscopic or robotic pylorus-preserving gastrectomy	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 Journal of Gastric Cancer	6 . 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 箱崎 悠平, 三ツ井 崇司, 腰塚 慎一郎, 周東 宏晃, 齋藤 一幸 奥山 隆, 吉富 秀幸
2 . 発表標題 非開放式端々吻合（NoCEAM ; Non-opened clean end-to-end anastomosis method）を用いた腹腔鏡下・ロボット支援下幽門保存胃切除術の短期成績
3 . 学会等名 第95回日本胃癌学会総会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 三ツ井 崇司 石堂 博敬, 松井 謙太, 周東 宏晃, 目黒 創也, 大井 悠 立岡 哲平, 三輪 快之, 齋藤 一幸, 野呂 拓史, 竹下 恵美子 奥山 隆, 鮫島 伸一, 野家 環, 大矢 雅敏
2 . 発表標題 腹腔鏡下幽門保存胃切除術における消化管を開けない吻合法（NoCEAM）のメリットと手術手技
3 . 学会等名 第92回胃癌学会
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 三ツ井 崇司 周東 宏晃, 宮崎 俊哉, 三輪 快之, 齋藤 一幸, 野呂 拓史, 竹下 恵美子 奥山 隆, 野家 環, 大矢 雅敏
2 . 発表標題 非開放式端々吻合を用いた腹腔鏡下・ロボット支援下機能温存手術
3 . 学会等名 第72回消化器外科学会総会
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 三ツ井 崇司 石堂 博敬, 松井 謙太, 周東 宏晃, 目黒 創也, 大井 悠 立岡 哲平, 三輪 快之, 齋藤 一幸, 野呂 拓史, 竹下 恵美子 奥山 隆, 鮫島 伸一, 野家 環, 大矢 雅敏
2. 発表標題 全く新しい吻合法を用いた完全腹腔鏡下幽門保存胃切除術の将来展望
3. 学会等名 第120回外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三ツ井 崇司 石堂 博敬, 宮崎 俊哉, 高田 武蔵, 箱崎 悠平, 大井 悠 立岡 哲平, 三輪 快之, 齋藤 一幸, 野呂 拓史, 竹下 恵美子 奥山 隆, 浦橋 泰然, 吉富 秀幸, 大矢 雅敏
2. 発表標題 Laparoscopic or robotic PPG using non-opened clean end-to-end anastomosis method (NoCEAM)
3. 学会等名 第33回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2020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
---------	---------