

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15852

研究課題名（和文）局所進行食道がん根治治療術に併用可能な抗生物質溶出性カバードステントの開発

研究課題名（英文）New esophagus covered-stent with drug-elution concurrently used for advanced esophagus cancer treatment

研究代表者

原田 堅（Harada, Ken）

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：90753898

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：「食道ステント」は進行食道がんに対して致命的な結果を招く穿孔や経口摂取不能を改善する役割を果たす、重要な医療器具である。本研究では、この医療器具の課題である、胃への脱落と穿孔リスクの上昇を抑止する方法として、新たな骨格とカバー材料の開発を目指した。本研究により、現在のステント骨格やカバーの問題点を明らかにした。また、新たなカバー材料として、ナノ技術を用いた伸縮性と接着性、薬剤徐放性能の融合の可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新たな食道ステントはこの20年間開発されていない。胃への脱落予防と、カバー材料の接着性は今までになく新たな発想である。さらにこの可能性を実現するために、独自の技術を用いてカバー材料を開発しており、学術的意義、社会的意義がともに高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Esophageal stents can prevent the esophagus from perforation and patients from losing oral intake. Those can be fatal to patients with advanced esophageal cancer. In this study, we aimed to develop a new stent strut and cover material to reduce the risk of this medical device falling off into the stomach and perforation. This study revealed the issues with the current stent strut and its cover. In addition, as a new cover material, we found new technology integrating elasticity, adhesiveness, and drug-elution using nanotechnology.

研究分野：食道ステント開発

キーワード：食道ステント

## 1. 研究開始当初の背景

進行食道癌では腫瘍による食道閉塞のため、経口摂取困難となる。栄養不足により、体重減少や体力低下により治療や副作用への脆弱な状況となり、患者の QOL を著しく低下させる。さらに、腫瘍周囲浸潤が進行することにより、食道壁が破綻し食物が食道外へ流出し、肺炎や感染、膿瘍などで時として致死に至る深刻な病態となる。現在まで 20 年にわたり、カテーテルを用いて形状記憶による自己拡張力をもった網目状の金属の円筒(ステント)を留置し、狭窄部を広げる治療が行われてきた。

ステントとは形状記憶金属により、デリバリーシステムから出されると自己拡張し、狭窄部で拡張することで留置される医療器具である。手術は侵襲が高いため、通過障害解除目的では基本的に行われぬ。

ステント留置術は従来から行われている体を切らない侵襲の低い治療であるが、食道ステントにはいくつかの問題が知られている。しかし、ここ 20 年間あらたな種類のステントは開発されていない。現状の課題はまず第 1 に、ステント留置の際に拡張させることで食道壁に穴が開いてしまう可能性があることである。これは、狭窄部に留置するための強い拡張力や腫瘍による食道壁の脆弱さに起因すると考えられる。第 2 に、ステント留置時や留置後にステントが留置部位から脱落し胃へ落ちてしまうことである。これは留置自体がステント拡張と狭窄によるものであり、壁接着性がないためと考えられる。したがって、穴が開かないようにステントの拡張力は弱めつつ、かつ壁に接着密着し脱落しないような相反する性能が必要とされ、新たなデバイスの開発が喫緊の課題とされている。

## 2. 研究の目的

本研究は実臨床で求められている、拡張力を落としても脱落せず、壁に密着するという両立困難な食道ステントの性能獲得を目標に据え、ステント骨格(ストラット)の構造や、カバー材料の開発、薬剤徐放システムの融合により、進行食道がん患者に対する生存期間を延長できる新たなステントの開発を目的とする。

具体的には、すでに広く研究されている血管ステントの開発にヒントを得て、食道ステントに特に求められる具体的な特性とその獲得手段、搭載方法、生体適合性、体内環境への適応可否、デリバリー方法等について材料や設計レベルから研究を開始することとなった。食道ステントには血管ステントのような永久留置や抗血栓性は求められないため、拡張性能とカバーの追従に重点をおいたストラットの開発とそこに搭載するステントカバーの材料開発に焦点を絞り研究を開始した。

## 3. 研究の方法

### (1) ストラットの構造

本研究では強すぎない拡張力と脱落しない性能の獲得を目標とし、金属骨格の製造・加工方法(レーザーカットまたは編み込み式)や骨格の摩擦係数が大きくなる構造を調査、検討した。通常、血管ステントは円筒形であり、既存の食道ステントも円筒形である。しかし、食道は膜状の壁が 2 枚合わさったような構造であり、硬い円筒構造ではないことは自明である。よって、食道ステントに関しては円筒形以外の形状もあり得るという新発想を得た。さらに、最大静止摩擦力

は垂直抗力に比例し、接触面の面積とは無関係であるという事実と照らし合わせ、円筒形以外の摩擦係数が高く、胃へ脱落しない骨格構造を目指し、いくつかの形状を検討した。さらにストラット表面を加工することでグリップ力の向上が可能か検討した。ストラットの金属の素材自体の改良、ストラットの具体的な拡張性能の検討も行った。

具体的には以下の通りである。

接地面の面積が最大静止摩擦係数に比例しないことと、食道が円筒形ではないことから、新たな形状の骨格を検討した。

ステントの拡張を考慮するとステント外周が円周上に位置することがよいと思われた。中心からの距離が外周円状にある多角形などが候補として考えられた。

ストラットにすべり止め、グリップ向上加工を施す可能性を検討した。

拡張力がかかり続けることと腫瘍サイズの変化などを考慮し、ステント自体が体内で分解される、生分解性材料の検討と作成時の生体適合性の検証も行った。

実機を用いて拡張径や拡張方向、弾力を測定し、適切な素材、設計、加工を検討した。

## (2) カバー材料の開発

従来のステントカバーはストラットの拡張にあわせ、追従して広がる素材が用いられている。これらのカバーは腫瘍が増大したときに網目の中に腫瘍が入ってくることを防ぐ役割がある。しかし、留置時や留置後にカバーがあることにより、ストラットの網目を腫瘍にひっかけることができないため脱落しやすくなるという問題点もある。我々は、ステントカバー自体には壁接着性はなく、またステント拡張時にカバーに小さな穴が開いてしまうことを確認した。したがって、我々はカバー自体に接着性があり、ストラットの拡張にあわせて破損せず追従できる新たな材料の開発を目指した。

具体的には以下の通りである。

ステントのカバー材料として実臨床を想定し、生体適合性材料を検討した。

高分子ポリマーやコラーゲンなどが候補に挙がった。

カバー材料自体に接着性をもたせること

伸縮性 + 接着性の相反する性能が必要とされる。

カバー材料に接着剤を塗布すること

生体適合性材料、乾いても外れないなどが候補となる。

## 4. 研究成果

(1) ストラットに関しては、現在レーザーカット作製と編み込み式が可能であることが分かっている。レーザーカット加工は1本の金属薄肉管(Ni-Tiなど)をレーザーでカットして、メッシュの形や幅などを調整することで、拡張力のある程度コントロールしていることがわかった。また、Ni-Tiなどの金属材料とパイプ径の指定が必要なため材料の入手がやや困難であることがわかった。編み込み式は伸縮性に優れていた。デリバリーシステムの径は5mmであり、拡張時のステント径は18mmであることから約3倍の拡張であった。最大拡張後はradial forceが維持されないことから、狭窄部の径に応じた適切なステント径が必要であり、狭窄が強いほど食道壁

を押す力が強くなるメカニズムである。デリバリーに関しては狭窄部を通過可能な最小限の外径でよく、極端に細径化する必要はないと考えられた。食道のため、経口で飲み込むタイプの開発なども今後の可能性として考えられる。編み込み式では stump pressure に対して長軸方向に伸びる傾向がみられた。これが留置時に位置のズレとなる原因と考えられる。レーザーカット加工はオープンセルの網目構造だが、拡張時にそれぞれの網目の形が変わるため、カバーを装着した際に、カバーが追従できるか懸念が残る。クローズドセルの場合はそれぞれのメッシュ構造がつながっていることから長軸方向の伸縮はほぼなく、内径方向の収縮もしにくく radial force が小さいことを確認した。

(2) スtentカバーに関しては、実機を解析したところ拡張とともに伸縮するものであり、stentの内側に装着されていた。折りたたまれているものがstentの拡張に追従して伸びながら広がる構造であった。拡張時に目視でも確認できる小さな穴があくことを確認した。さらに腫瘍の凹凸を考えると、stentが食道壁に密着することが困難と考えられる。これが、感染などの原因となることも考えられる。

新たな素材としては生体適合性で、伸縮性があり、ストラットに追従し、破損しないものが最適と考えられた。カバー自体に接着性があれば、壁に密着でき胃への脱落を防ぐことができると考えた。また、薬剤溶出性が搭載できれば、stentと腫瘍部の間に惹起される感染に対して効果を発揮できると考え、さらに穿孔のリスクが低減できることでさらなる生存期間の延長を見込むことができる。特に腫瘍部は表面が不正で、粘膜が破綻しているため、感染の温床になりやすく、このことが食道壁の穿孔の一因となると推察される。放射線治療が原因という報告もあるが、もう一つの原因の可能性が示された。

発想の転換として、カバー自体に接着力があれば、ストラットに強い拡張力がなくても胃へ脱落しないことがわかる。よって、食道壁との接着力のあるカバーを用いることで、ストラットに関しては拡張力よりも腫瘍増大時などにつぶれない骨格 (radial force の上昇) が求められるとの新たな発想の展開につながった。また、強い拡張力をもとめないことで、カバーが追従しやすいようなメッシュ構造の作製の可能性が示された。一般的にクローズドセル構造の方が radial force が低いとされており、オープンセル構造の設計が適切かもしれない。しかし radial force を高くすると axial force (直線化する力) も強くなることから、今後はこれらを考慮しながらさらに研究を進めていく方針である。

以上の結果を鑑みて我々はストラットとカバーの両者の開発が必要との結論を得た。独自の新たなstent開発に関して、ナノ技術を用いた新たなカバー材料の開発に着手した。具体的にはまず伸縮性と接着性の両方を可能とするカバー材料を見出し、さらに体内環境に応じて伸縮力が調節できる材料の開発に着手している。材料開発に関して、共同研究者をみつけ、さらなる研究費の獲得に成功し、今後も研究を継続発展させていく方針であり、現在も研究中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Ken Harada
2. 発表標題 Radiation/I0 Synergy/Evolving Technology
3. 学会等名 2021 World Conference on Lung Cnacer（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤正子, 宮浦和徳, 関本篤人, 西村恵美, 豊福康介, 小林玲, 新谷暁史, 原田堅, 村上幸三, 伊藤芳紀
2. 発表標題 胸部食道癌に対するVMATによる根治的放射線治療の検討
3. 学会等名 第35回高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken Harada
2. 発表標題 Next-Generation Radiotherapy in The Era of Immunotherapy
3. 学会等名 2022 World Conference on Lung Cnacer（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken Harada
2. 発表標題 New Strategies for Unresectable Disease
3. 学会等名 2023 World Conference on Lung Cnacer（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023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
---------	---------