

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15999

研究課題名（和文）肥満・代謝改善を目的とした内視鏡的胃筋層神経叢切開術の確立

研究課題名（英文）Establishment of gastric peroral endoscopic myo-neurotomy for obesity and metabolism patients

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） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：肥満症及び糖脂質代謝に対する内視鏡的胃筋層神経叢切開術（以下POEM-N）の有効性を生後8週のブタ14匹（準備した16匹中、気道閉塞と環境不適合で2匹は検証から除外）を用いて検証した。コントロール4匹とPOEM-N群10匹（このうち改良POEM-N群8匹、従来POEM-N群2匹）に振り分けて、通常の2倍量の給餌を行って8週間飼育し、体重および血中糖脂質の変化、8週での肝臓組織中脂質値を評価した。改良POEM-Nは安全に施行可能であった。改良POEM-N群ではコントロール群と比較して、体重増加が抑制された。しかし、血中糖脂質の変化や肝臓組織中脂質値は2群間で有意な差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満症および関連疾患に苦しむ患者は世界的に増加傾向であり、重症な場合は内視鏡手術含めた外科的手術が必要になることがある。低侵襲な手術として内視鏡的に胃粘膜を縫い合わせて胃を縮小する方法が行われるが、本邦においてその有効性及び安全性は十分に確立されておらず、一部の日本人には適さない可能性がある。本研究は、内視鏡的胃筋層神経叢切開術の改良法が、体重増加の抑制や脂質代謝の改善に有効であるかを、ブタを用いた動物実験で検証したものである。今回、内視鏡的胃筋層神経叢切開術を施行されたブタのグループにおいて、体重増加の抑制効果が証明された。よって、今回の結果が今後の肥満治療の発展の一助となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study was conducted using fourteen porcine models to evaluate the efficacy of gastric peroral endoscopic myo-neurotomy (POEM-N) for improving the obesity and metabolism. Four sham controls and ten models performed POEM-N (eight models performed revised POEM-N, and two models performed conventional POEM-N) were prepared. All pigs were fed for eight weeks with twice the normal amounts of foods. The changes of body weight and serum glycolipid levels, and liver lipid levels were evaluated. The POEM-N procedures were performed safely without severe adverse events. The weight gain in revised POEM-N groups were slowed down in comparison with that in controls. However, serum glycolipid levels and liver lipid levels did not significantly differ between revised POEM-N and control groups.

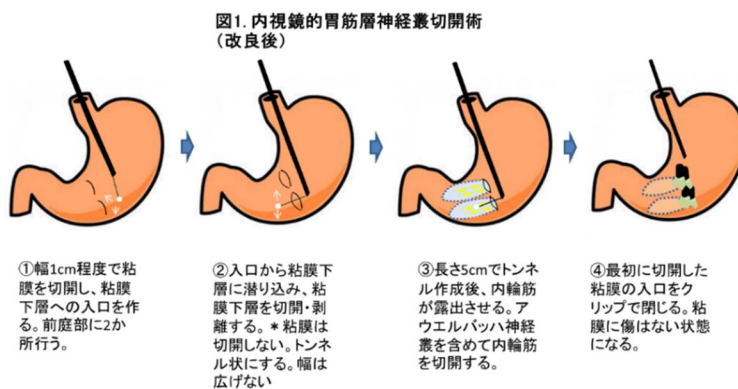
研究分野：内視鏡治療

キーワード：肥満症 代謝 内視鏡治療

### 1. 研究開始当初の背景

肥満は、生活習慣病の誘因であるだけでなく、心血管疾患・癌・感染症・精神疾患をはじめとした多くの疾患の危険因子であり (Bhaskaran K, et al. Lancet 2014) 世界人口の約3割は肥満あるいはその予備軍であるとされている (GBD 2015 Obesity Collaborators, et al. N Engl J Med 2017)。本邦を含むアジアにおいても、欧米と比較し高度肥満は少ないものの肥満関連代謝疾患 (特に2型糖尿病) の患者が増加しており、早急な対応が必要である。高度肥満患者や重度の肥満関連代謝疾患を有する患者では、内科治療 (食事・運動・行動・薬物治療) に抵抗性を示すことが多く、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が行われることが欧米では多くなっている。本邦でも2019年までに64施設で3669例の肥満症に対する外科治療が行われており、増加傾向である (Ohta M, et al. Asian J Endosc Surg 2020)。しかし、肥満患者の外科治療は難易度が高く、重篤な偶発症 (早期合併症9%、早期再手術4%、晚期合併症7%、晚期再手術2%) が起こり得ることが問題とされている (Haruta H, et al. Obes Surg 2017)。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的治療法の需要が高まり、欧米で考案された内視鏡的スリーブ胃形成術 (Lopez-Nava G, et al. Obes surg 2017) が一定の効果を示したため注目されている (Hedjoudje A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020)。内視鏡的スリーブ胃形成術は、胃大彎を縫合し内視鏡下に三日月状の胃管を形成する方法であるが、胃粘膜を内腔側で縫い合わせるため、縫合部では胃粘膜の観察が困難になり、将来的にがんなどの病気を見落とす可能性があるという致命的な欠点があると我々は考えている。特に本邦においては肥満代謝手術を受けた患者のうち約15%は胃癌のリスク因子であるヘリコバクター・ピロリ菌陽性であったと報告されており (北浜誠一・医学のあゆみ 2020) 本邦では安易に導入すべきではないと考えている。

そこで、我々は上記の問題点を解決し得る新たな肥満代謝治療法として、内視鏡的胃筋層神経叢切開術 (POEM-N) を考案し、その実施可能性・安全性を検討してきた (先行研究は課題番号18K15813、実施可能性・安全性に関する実験結果論文を現在投稿中)。肥満患者の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 (内視鏡的筋層神経叢切開) ことで、胃蠕動を抑え、胃内容物の通過遅延、機能的な胃内容量の低下を起こし、食事摂取量を低下させ体重減少を引き起こすことを期待した治療法である。先行研究では、POEM-N法は安全であることが証明され、処置後のブタは翌日から通常通り食餌摂取可能な状態であった。病理学的にアウエルバッハ神経叢の断裂が確認され、胃内容物の通過遅延も認めため期待した結果を示すことができた。しかし、先行研究ではPOEM-N法による体重増加の抑制効果を十分に示すことはできず、また、処置時間が3時間以上かかるという問題点も残ってしまった。このため、本研究では内視鏡処置のトンネル幅を狭くして、複数本トンネルを作成することで (図1) 効果を保ちつつ治療時間を短縮した (一般的に内視鏡治療は横幅が広がると治療時間が長くなるため)。改良型POEM-N法を行ったブタとコントロールを準備し、処置後の長期経過をみることで、改良型POEM-N法の有効性 (体重増加の抑制効果) を検証するために、今回の実験を計画した。



### 2. 研究の目的

ブタによる動物実験でPOEM-N法の有効性 (体重増加の抑制効果) 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) 改良型POEM-N法を行うことで、コントロールのブタと比較して体重増加が抑制されるか評価すること。
- (2) 改良型POEM-N法を行うことで、コントロールのブタと比較して脂質代謝に影響がでるか評価すること。

### 3. 研究の方法

生後8週のブタを14匹準備し、図2に従ってPOEM-N法を行う10匹 (改良型POEM-N:8匹、従来型POEM-N:2匹) と処置を行わないコントロール4匹に振り分けた。生育段階に応じて標準の2倍量の食餌を与え、8週間飼育し、最後に安楽死させた。

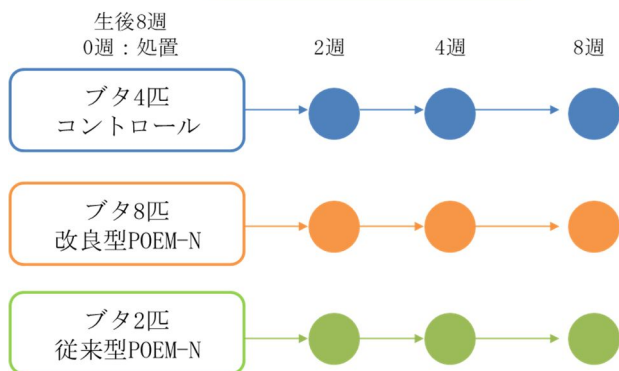
- (1) 生後8週から計測して0週 (処置時)、2週、4週、8週に体重の測定を行う。体重変化を評価する。

(2) 生後8週から計測して0週(処置時) 2週、4週、8週に血液採取を行う。血液中の脂質値(中性脂肪、コレステロール)の測定を行う。安楽死の際に肝臓組織の採取を行い、肝臓中の脂質量を行う。脂質量は株式会社免疫生物研究所で測定したものを評価する。

#### 4. 研究成果

POEM-N 法は獣医による全身麻酔下に施行した。改良型8匹、従来型2匹のいずれにおいても、術中・術後ともに重篤な有害事象はなかった。全てのブタは処置翌日から経口摂取可能であった。改良型 POEM-N 後は内視鏡観察にて食餌の停滞を認めた(図3)。

図2 研究の流れ



#### (1) 体重変化

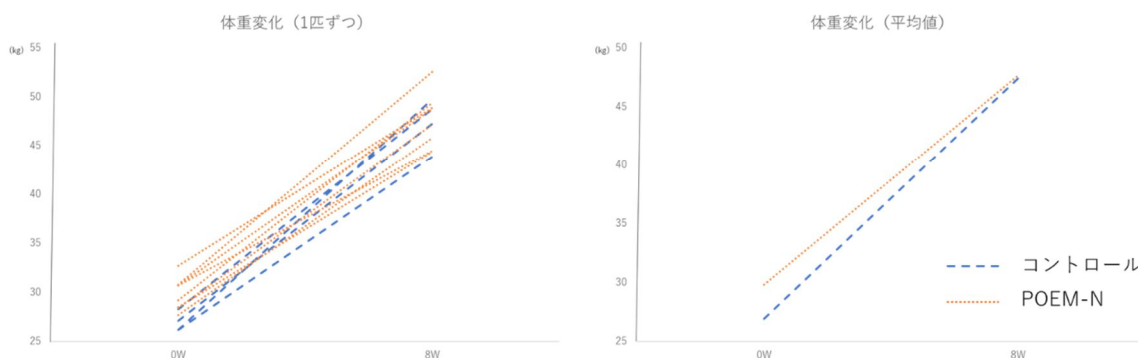
コントロール4匹、改良型POEM-N8匹の処置前(0週)、処置後(8週)での体重変化を図4に示す。左図が全12匹の体重変化、右図がコントロール4匹の平均体重変化(水色点線、26.95kg 47.45kg)、改良型POEM-N8匹の平均体重変化(オレンジ色点線、29.83kg 47.7kg)である。改良型POEM-Nの方が8Wでの体重増加が抑制されている。体重増加割合はコントロール4匹の平均値は72.5%、改良型POEM-N8匹の平均値は60.1%であり、体重増加割合も改良型POEM-Nで抑制されていた。

図3 改良型POEM-Nの実際



改良型POEM-Nの方は8Wでの体重増加が抑制されている。体重増加割合はコントロール4匹の平均値は72.5%、改良型POEM-N8匹の平均値は60.1%であり、体重増加割合も改良型POEM-Nで抑制されていた。

図4 体重変化



#### (2) 血液中の脂質値、肝臓中の脂質量

血中コレステロール値の0週と8週での差は、コントロール(4匹の平均値)で34.5mg/dl減(122.8mg/dl 88.3mg/dl)、改良型POEM-N(8匹の平均値)で7.6mg/dl減(101.5mg/dl 93.9mg/dl)であった。血中中性脂肪値の0週と8週での差は、コントロール(4匹の平均値)で15.5mg/dl減(31.8mg/dl 16.3mg/dl)、改良型POEM-N(8匹の平均値)で17.4mg/dl減(23.6mg/dl 6.2mg/dl)であった。POEM-Nとコントロール間で血液中の脂質値の変化に大きな差は認めなかった。8週での肝臓中の中性脂肪値は、コントロールで10.6mg/g、POEM-Nで8.2mg/gであり、POEM-Nでやや低い結果であった。標準量の食餌の2倍量(体重換算で算出)を給餌し、今回の研究を行ったが、コントロールでも十分な血中脂質値の上昇を引き起こすことができなかつたため、POEM-Nによる脂質値の変化を検討するには、更なる検討(食餌の工夫や糖尿病ブタモデルの使用など)が必要と考えられた。

上記結果より、改良型POEM-N法により一定の体重増加の抑制効果が期待できると考えられたが、脂質代謝への影響を評価するには追加実験が必要と考えられた。次のステップとして、環境を整備した上での実臨床における安全性・有効性の評価が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎泰史
2. 発表標題 肥満に対する経口内視鏡的筋層神経叢切開術の試み
3. 学会等名 第15回先進内視鏡治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田健太、山崎泰史
2. 発表標題 肥満に対する経口内視鏡的筋層神経叢切開術の試み
3. 学会等名 第39回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2022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
---------	---------