

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：32409  
研究種目：基盤研究(C)  
研究期間：2011～2014  
課題番号：23592626  
研究課題名(和文) A型食道閉鎖症に対するNOTESアプローチを用いた非開胸一期的根治術の開発

研究課題名(英文) Transluminal Endoscopic Esophageal Anastomosis for Long-Gap Esophageal Atresia (Type A)

研究代表者  
寺脇 幹 (Terawaki, Kan)  
埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：00372384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：食道閉鎖症根治術のさらなる低侵襲化を目指して、経管腔的内視鏡手術(Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery, NOTES)のアプローチを用いた新術式、非開胸一期的食道閉鎖根治術の開発を目的とした。オーバーチューブ先端に装着して使用する結紮デバイスを開発し、また、バルーンカテーテルで拡張可能な特注ステントも開発した。これらを用いたNOTES下食道吻合をブタの摘出食道に対して施行し、内視鏡下に食道吻合が可能であることを実証した。手術時間の中央値は24分であり、吻合部(ステント内腔)の開存も確認することができた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop a novel procedure for esophageal anastomosis using NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) approach. We developed new devices, an expandable stent and a ligating device. The newly developed procedure using those devices for anastomosis is as follows, a silicone elastic band, which was released from the ligating device located at the upper esophagus, and a custom-made expandable stent, which was expanded by the balloon catheter in the lower esophagus, tightened the upper and lower esophageal walls. An ex vivo feasibility study was performed in porcine models. Endoscopic visualization revealed that all steps in this procedure were technically successful. The median time needed to perform this procedure was 24 (range, 19-25) minutes. Patency of the anastomosis was confirmed in all cases.

研究分野：小児外科

キーワード：小児外科 新生児外科 低侵襲手術 NOTES 術式開発 食道閉鎖症

## 1. 研究開始当初の背景

先天性食道閉鎖症は代表的な新生児外科疾患であり、可及的早期の根治術（食道吻合）が必要である。しかし、全症例の約10%を占めるA型食道閉鎖症（気管と食道の間に瘻孔がないもの）には上部・下部食道盲端間の距離があるために一次的吻合ができないLong gap症例が多く、現在、食道延長術後に食道吻合術を行う多段階手術や、全胃吊り上げ術、空腸間置術などの食道置換術が行われており、治療期間の長期化、食道置換術後の場合には消化液の逆流や通過障害、置換した臓器が胸腔内を占拠することによる呼吸障害といった問題が生じている。

我々はLong gapの食道閉鎖症患児が抱えるこれらの問題を解消する低侵襲な治療法を模索しており、腹腔鏡と胸腔鏡のみを用いた一次的根治術を行うことに成功した（Iwanaka T, et al. J Laparoencosc Adv Surg Tech A. p.973-8, 2011）。この術式は従来法のような開胸、開腹を必要とせず、また、噴門形成術という消化液の逆流を防止する手術も同時に行う画期的なものであり、上記課題を克服するものである。

しかし近年、外科領域において、NOTES（Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery）という新しいコンセプトが誕生した。これは、口や肛門など本来備わっている孔から軟性内視鏡を挿入し、意図的に胃壁や大腸壁を穿孔させて腹腔内へ到達した後、腹腔内臓器の手術を行うというものである。安全性や技術面など解決すべき問題があるのも事実であるが、体表に手術痕が残らない究極の低侵襲手術として盛んに研究が行われ、成人領域では臨床応用されつつある分野である。

我々が開発した前述の術式にこのNOTESアプローチを取り入れれば、術式のさらなる低侵襲化が期待できると考え、平成21年

度から科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究の助成を受け「腹腔鏡併用 Hybrid NOTES を利用した一次的 A 型食道閉鎖症根治術の開発」(研究代表者 岩中督)という研究課題名で術式開発に取り組んでいる。開発中の術式の手順は、(1)腹腔鏡下に噴門形成術を施行した後、胃を十分に授動する。(2)経口内視鏡で上部食道から右胸腔へ侵入し、右胸腔内を進んで腹腔へ到達する(NOTES アプローチ)(3)腹腔鏡とNOTESを併用し、授動した胃を上縦隔まで吊り上げる。(4)NOTES 下に食道を吻合する。というものである。研究計画は予定通りに進んでおり、(3)までの手法はすでに確立した（Ishimaru T, et al. J Laparoencosc Adv Surg Tech A. p.851-7, 2011）。術式の最終段階であるNOTES 下食道吻合が実現すれば本術式は完成となるのであるが、残されたNOTES 下食道吻合こそが本術式最大の難関でもある。

## 2. 研究の目的

平成21年度から開発に着手している新術式「A型食道閉鎖症に対するNOTESアプローチを用いた非開胸一次的根治術」を完成させるため、最後に残された課題であるNOTES 下食道吻合の方法を確立する。

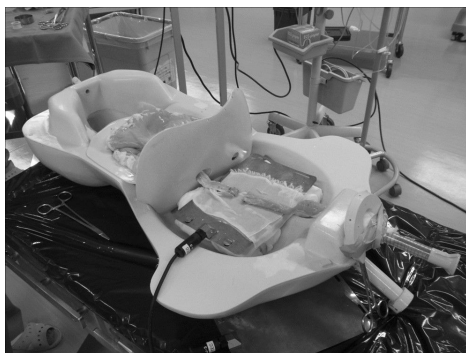
新吻合法に求められる条件は、(1)全周にわたって確実な全層縫合ができること、(2)手法が簡便で短時間で施行可能なこと、(3)新生児・乳児の狭小な縦隔内で施行可能なことである。NOTES においては、腹腔や胸腔へ到達するために意図的に作成した穿孔部の確実な閉鎖方法の開発が急務となっており、この課題が克服されない限りNOTES は成立しないため、様々な機器や手法が開発中である。しかし、消化管吻合は穿孔部の単純な閉鎖よりも手技が複雑であり、上記3条件を満たし、単独でNOTES 下食道吻合を可能とするようなものは現在のところ存在していない。本課題では、成人

用に開発中の NOTES 穿孔部閉鎖用デバイスや、既存の止血用デバイスなどを組み合わせ、食道という管腔臓器を NOTES 下に吻合する方法を考案する。

### 3. 研究の方法

#### 【実験 1】安全かつ簡便な NOTES 下食道吻合法の開発

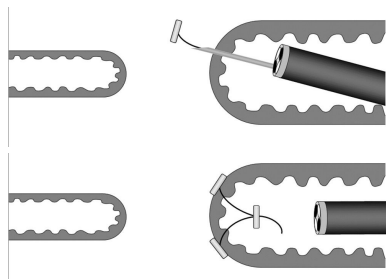
購入したブタの摘出食道 + 胃 (N=8) の食道中部を離断して両断端を縫合閉鎖した食道閉鎖モデル作成した。これを人体模型に装着し (下図)、考案した NOTES 下食道吻合法 (後述) を施行して実現可能性を検証した。また、実験終了後にリークテストを行って吻合の強度を評価した。



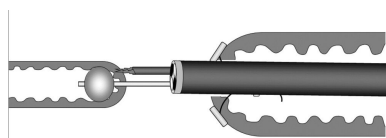
摘出食道を装着した人体模型

#### NOTES 下食道吻合

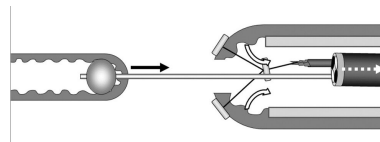
BraceBar™ (オリンパス社製の試作品, 非売品) を用いて上部食道盲端に牽引用の糸を留置する。



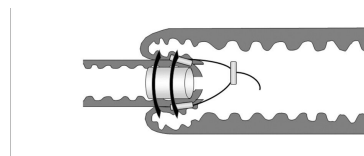
上部食道盲端を切開して内視鏡を食道外へ進めた後、下部食道盲端を切開して下部食道にバルーンカテーテルを挿入する。



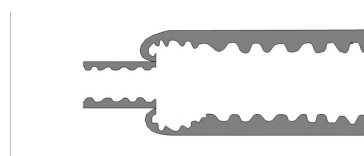
内視鏡を上部食道内へ戻し、牽引用糸を把持した後、オーバーチューブを上部食道盲端近傍まで進め、糸とバルーンカテーテルを牽引する。



上部食道盲端が内反し、下部食道が上部食道内へ引き込まれて重積したあと、バルーンカテーテルを抜去する。経胃的にシリコンチューブを重積部へ挿入して二重結紮する。

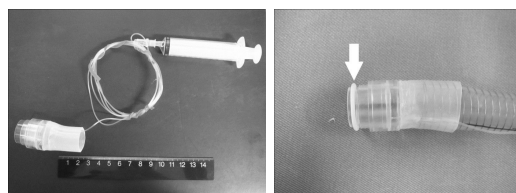


結紮部が壊死脱落して大きな吻合口が形成される



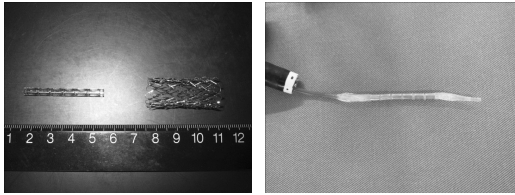
#### 【実験 2】NOTES 下食道吻合を安全、簡便に行うための新デバイスの開発

実験 1 で実現可能性を検証した吻合手技をさらに安全、確実なものに改良するために、下図のような結紮デバイスと特注ステントを開発した。



#### 開発した結紮デバイス

オーバーチューブ先端にデバイスを装着し、デバイス先端に充填した輪ゴム (矢印) を EVL キットと同様の機構で放出する。



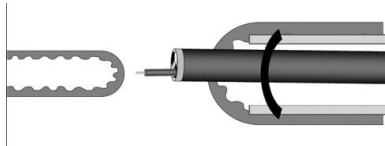
特注ステント

拡張前は外径 3.6mm , 内径 3.2mm .  
 バルーン拡張によって内径 15-18mm  
 となる .

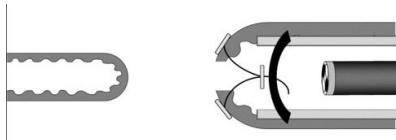
これらを用いた NOTES 下食道新吻合法 (後述) の有効性を検証するために , 実験 1 同様 , 購入したブタの摘出食道 + 胃 (N=3) の食道中部を離断して両断端を閉鎖した食道閉鎖モデルを作成し , これを人体模型に装着して NOTES 下食道吻合法を施行した .

NOTES 下食道新吻合法

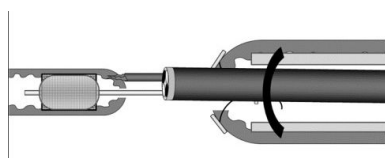
開発した結紮デバイスを上部食道盲端近傍へ進めたあと , 上部食道盲端を切開して内視鏡を食道外へ進める .



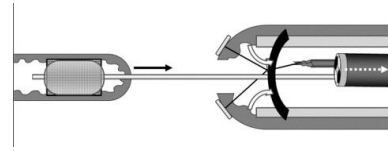
BraceBar™ を用いて上部食道盲端に牽引用の糸を留置する .



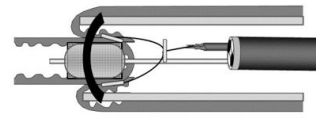
下部食道盲端に小孔を開け , 特注ステントを装着したバルーンカテーテルを下部食道へ挿入したあと , ステントを拡張する .



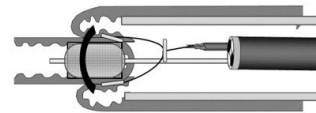
牽引用糸を把持したあと , 糸とバルーンカテーテルを牽引する .



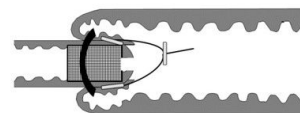
上部食道盲端が内反し , 下部食道が上部食道内へ引き込まれ重積する .



ステントの部位で新デバイスを用いて食道壁をゴム結紮する .



バルーンカテーテル , 内視鏡 , オーバーチューブを抜去する .



結紮部が壊死脱落し , 吻合が完成する .



#### 4. 研究成果

##### 【実験1】

手術器械の不具合により手術途中で手技を断念せざるを得なかった1例を除く全7例で手技を完遂させることができた。手術時間の中央値は31分(23-66)であった。リークテストは手技を完遂できた全7例に対して行われたが、正しく計測できたのは4例で、リーク圧の中央値は122mmHg(82-142)であった。リーク圧の計測に失敗した3例中2例では、シリコンチューブと食道壁の間の摩擦が少ないためにチューブが重積部からずれてしまっていた。

本実験により、我々が考案したNOTES下食道吻合法が実現可能であることが実証された。また、吻合部の強度は十分と考えられた。しかし、手技の中で盲目的な穿刺が行われているところがあり、また、重積部の結紮が煩雑で改善の余地があると考えられた。

##### 【実験2】

全3例で手技を完遂することができた。手術時間の中央値は24分(19-25)であり、すべての症例で吻合部に留置したステントの開存を確認した。

NOTES下食道吻合に開発したデバイスを使用することによって手術時間を短縮することができた。また、実験1ではステントを経胃的に挿入していたが、特注ステントを作成して経口的に挿入できるようにしたことにより、さらに低侵襲な術式に改良することができた。また、盲目的な穿刺手技を排除することによって安全性を向上させることができた。

長期生存実験を行って術後合併症の有無や吻合部の詳細な観察を行うことにより、本吻合法の安全性と確実性を検証することが今後の課題である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Ishimaru T, Hatanaka A, Takazawa S, Konishi K, Iwanaka T.  
Development of new devices for transluminal endoscopic esophageal anastomosis.  
J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014;24(4):268-73. 査読有,  
DOI: 10.1089/lap.2013.0504.
2. Ishimaru T, Iwanaka T, Hatanaka A, Kawashima H, Terawaki K.  
Translumenal Esophageal Anastomosis for NOTES: An Ex Vivo Feasibility Study  
J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012;22(7):724-9. 査読有,  
DOI: 10.1089/lap.2012.0017.

〔学会発表〕(計6件)

1. 石丸哲也, 岩中 督(他4名):NOTES下食道吻合用新デバイスの開発,  
第26回 日本内視鏡外科学会総会  
(2013.11.28 福岡)
2. 石丸哲也, 岩中 督(他3名):NOTES下食道吻合用新デバイスの開発,  
第7回 NOTES研究会  
(2013.11.27 福岡)
3. Ishimaru T, Iwanaka T(他3名)  
Development of New Devices for Translumenal Endoscopic Esophageal Anastomosis  
The 22nd Annual Congress For Endosurgery in Children,  
(2013.6.22; Beijing, China)

4. 石丸哲也, 寺脇 幹, 岩中 督 (他 9 名)  
NOTES 下食道吻合法の開発,  
第 6 回 NOTES 研究会  
(2012.12.5 横浜)
5. 石丸哲也, 寺脇 幹, 岩中 督 (他 7 名)  
NOTES 下食道吻合法の開発,  
第 49 回 日本小児外科学会学術集  
会 (2012.5.14 横浜)
6. Ishimaru T, Iwanaka T (他 2 名)  
Transluminal Esophageal  
Anastomosis for NOTES: An Ex Vivo  
Feasibility Study ,  
The 21st Annual Congress For  
Endosurgery in Children  
(2012.3.9 San Diego)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等 : なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

寺脇 幹 (KAN, Terawaki )  
埼玉医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 00372384

### (2)研究分担者

岩中 督 (TADASHI Iwanaka )  
東京大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号 : 90193755

### (3)連携研究者

石丸 哲也 (TETSUYA Ishimaru )  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号 : 00633629