

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612  
 研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23790770  
 研究課題名（和文） 新しい低侵襲治療「非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術」に関する基礎実験  
 研究課題名（英文） Experimental study for “non-exposed endoscopic wall-inversion surgery” as a new method of minimally-invasive surgery for gastric tumors  
 研究代表者  
 後藤 修 (GOTO OSAMU)  
 慶應義塾大学・医学部・特任助教  
 研究者番号：00589658

## 研究成果の概要（和文）：

ブタを用いた動物実験系において、胃腫瘍に対する新しい内視鏡切除法として本研究者らが考案した非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術の実行可能性および安全性を検証した。机上実験および生体における急性・慢性実験において本手技が安全に完遂可能であることを確認しえた。実験成果をもとに所属機関の倫理委員会から承認が得られ、胃粘膜下腫瘍に対する本術式を安全に臨床導入することが可能であった。内容を論文化し英文誌に受理された。

## 研究成果の概要（英文）：

The study was aimed to demonstrate feasibility and safety of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) as a new method of minimally-invasive surgery for gastric tumors in porcine models. We elucidate that NEWS was feasible in ex vivo study using isolated porcine stomachs and safely completed in non-survival and survival porcine studies. After obtaining successful outcomes of these experiments, NEWS has been introduced to human cases of gastric submucosal tumors after the permission from an institutional review board. The manuscript regarding the outcomes of studies was accepted to an international journal.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：胃癌、胃粘膜下腫瘍、低侵襲、内視鏡、腹腔鏡、手術、局所切除、内視鏡的粘膜縫合

## 1. 研究開始当初の背景

消化管病変に対する内視鏡的組織切除法は主に本邦を中心に開発・発展を遂げ、ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection: EMR) など、低侵襲性という最大のメリットを維持しつつ小型の病変からより大型もしくは切除困難な病変へとその対象範囲を広げてきた。その集大成ともいべき治療法として 1998 年、後に内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection: ESD) と命名される切開・剥離法が開発された(小野ら, 消化器内視鏡 1999; 11: 675-81)。ESD とは、各種の

高周波ナイフを用いて病変周囲の粘膜を切開し、露出した粘膜下層を剥離することで病変を一括切除する方法であり、理論的には腫瘍の大きさや部位に関わらず内視鏡の届く範囲で任意に組織を切除することが可能な手技であるため、リンパ節転移のない上皮性腫瘍に対して治癒切除が見込める画期的な内視鏡的切除法として本邦から広く世界に普及するに至った。

近年ではその ESD 技術を用いて、より低侵襲な組織切除法が開発されている。その一つとして、管腔壁の粘膜層から漿膜層までの全層を切除することにより腫瘍を一括切除

する内視鏡的全層切除術 (Endoscopic full-thickness resection: EFTR)に ESD の手法が応用され、一部の施設では臨床試験的に導入されつつある (Ikeda K, et al. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 82-9)。EFTR の対象となる病変は主として胃の粘膜下腫瘍 (Submucosal tumor: SMT) であり、特に腔内突出型の SMT に関しては EFTR の良い適応とされる。体表に傷が残らず、かつ必要最小限の範囲で腫瘍を切除することが可能である点において EFTR はより低侵襲な治療を実現しているといえる。

日常臨床においては、胃 SMT に対する外科的切除法として腹腔鏡下局所切除術が選択されるのが一般的である。しかしこの方法では病変を切除する際に自動縫合器を用いるため、切除範囲が病変の範囲に比し広くならざるを得ず、また腔内突出型の SMT においては切除範囲の決定が困難であるため、病変から十分な距離を確保できているかどうか、不確実な要素が避けられないのが実情である。したがって、病変の範囲を確実に視認しながら切除範囲を決定し、その範囲に沿って切除を行うのが理想的であり、その面からも EFTR が優れていると考えられる。

しかし、内視鏡デバイスを用いて内腔から管腔を穿孔させて全層を切除する性質上、EFTR は管腔内外の交通が避けられない。そのため、管腔内に腫瘍が露出している場合は腫瘍が腹腔内に播種する可能性があり、おのずとその適応病変は潰瘍やびらんを伴わない SMT に限定せざるを得ない状況にある。播種の可能性を避け、かつ任意の範囲で全層を切除するためには「管腔を穿孔させない胃壁全層切除」の概念が必要である。この概念が実現可能であれば、EFTR の適応外とされてきた潰瘍やびらんを伴う SMT のみならず、ESD では技術的に切除困難なリンパ節転移陰性早期胃癌 (強固な線維化を伴う 3cm 以下の分化型粘膜癌など) に対しても治療対象になりうると思われる。

我々は 2010 年、ESD など内視鏡治療を専門とする消化器内科と、腹腔鏡手術を手がける胃食道外科との共同研究によって、「管腔を穿孔させない内視鏡的胃壁全層切除術」を考案し、ブタ切除胃を用いた机上実験を成功させた (Goto O, et al. *Gastric Cancer* 2011; 14: 183-7)。具体的には、管腔内から内視鏡を用いて想定した病変周囲の粘膜下層に色素を混じた局注液を注入した後、色素を透見しながら管腔外から漿膜筋層を切開、その後病変を管腔内に内反させながら全周性に円形に切除された筋層同士を管腔外から直線状に縫合し、最後に内視鏡を用いて管腔内から粘膜および粘膜下層を切開し病変を全層切除する、という手法である。この手技によって長径 4-6cm 程度の胃全層を、胃壁を穿孔

させることなく切除することが可能であった。本手技は、低侵襲医療の代表として適応を拡大してきた内視鏡治療と、より低侵襲な外科手術として現在も開発が進められている腹腔鏡治療との狭間を埋める画期的な手法として位置づけられる。すなわち、ESD では切除困難な早期胃癌を含む胃腫瘍を、管腔内からの内視鏡操作と管腔外からの腹腔鏡操作によって必要十分な切除範囲で極力少ない侵襲で局所切除する、という本法は、胃 SMT に留まらず、特に本邦で患者数の多い胃癌を治療対象に含めた点においても極めて独創的かつ有意義である。この手技を臨床応用へと昇華させるためには、生体ブタを用いた動物実験を行い実行可能性および安全性を確認する必要があると考え、本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

本研究で試行する術式を「非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術」と呼称し、ブタ切除胃および生体ブタを用いた動物実験系においてその実行可能性および安全性について検討することを主な目的とした。また、本法をより安全なものとするための施策として、内視鏡を用いた新しい粘膜縫合の方法を考案し、その実行可能性の検証も行うこととした。

(1) ブタ切除胃を用いた机上実験において、内視鏡を用いた管腔内操作および腹腔鏡を用いた管腔外操作を行い、非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術の実行可能性について明らかにする。

(2) 生体ブタを用いた動物実験において、非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術の急性および慢性実験を行い、その実行可能性および安全性について明らかにする。

(3) ブタ切除胃を用いた机上実験において、新規に考案された「内視鏡的粘膜縫合法」の実行可能性と有効性について明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) ブタ切除胃における非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術の実行可能性の検証

本手技の概念については切除胃を用いた机上実験によって確認できているが、漿膜筋層切開や縫合など管腔外操作に関しては手作業にて行ったため、腹腔鏡操作に関する実行可能性については検証できていなかった。そこで、切除胃を用いて、管腔内からの内視鏡操作と管腔外からの腹腔鏡操作による机上実験を行い、その実行可能性を明らかにすることを目的とした。

具体的には以下の通りに行った。食用ブタの切除胃を ESD トレーニング用のキットにセットし、その上に腹腔鏡トレーニングキットを重ね (図 1)、まず内視鏡下に ESD 用の高周波ナイフと高周波電源装置を用いて胃内腔



図 1. 机上実験の実際。

の仮想病変周囲にマーキングを行った(図 2A)。次にマーキングの 5mm 外側に少量のインジゴカルミンを混じた生理食塩水を粘膜下層に全周性に局注し(図 2B)、その後、インジゴカルミンの色素と内腔からの軟性内視鏡補助により、腹腔鏡下に腹腔鏡用

の高周波ナイフと高周波電源装置を用いて漿膜筋層を全周性に切開した(図 2C)。続いて、仮想病変を内腔側に反転させながら、円形に切開された筋層同士を腹腔鏡下に直線状に縫合した(図 2D)。最後に、マーキングの 5mm 外側の粘膜および粘膜下層を軟性内視鏡下に ESD 用の高周波ナイフを用いて切開し仮想病変を全層切除した(図 2E, F)。本実験を計 6 病変に対して施行し、手技完遂率、施行時間、穿孔率について検証した。

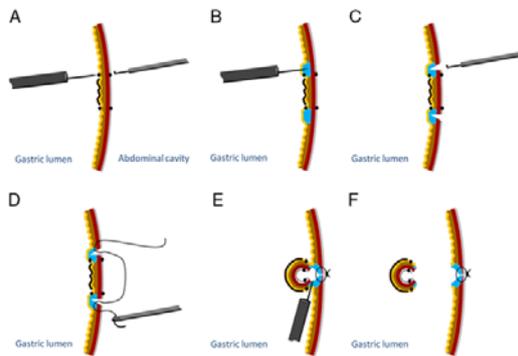


図 2. 非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術。

(2) 生体ブタにおける非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術の実行可能性および安全性の検証

(1)の結果をふまえ、人間胃により近い生体ブタを用いて Ex vivo study を行った。全身麻酔下のミニブタに対して(1)と同様の手順で本法を計 9 頭に対して試行した。急性実験として 3 頭は同日に犠死させ、慢性実験として 3 頭は 1 週間、別の 3 頭は 4 週間の飼育期間を設け、手技の実行可能性と術後の安全性の評価を行った。実験は全て施設設置の倫理委員会による承認の後に施行した。評価項目は(1)の内容に加え、術中出血量、生存率、術後合併症の有無、切除部の内視鏡所見および病理評価、腹腔内所見を評価した。

(3)ブタ切除胃における内視鏡的粘膜縫合法の実行可能性と有用性の検証

非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術は、手技過程の特性上切除部粘膜の腹腔鏡的縫合が不可能である。そこで本研究者は、粘膜を内視鏡的に連続縫合する方法を考案し(内視鏡的粘膜縫合法)、その実行可能性と有用性を机上実験にて検証した。具体的には、生検鉗子を持針器として、ブタ切除胃内に外科用針付き縫合糸(V-loc 180°)を内視鏡的に挿入し、ESDにて作成された径 3cm の粘膜欠損部を 3 針連続縫合した(図 3)。計 6 病変に対して本法を施行し、手技完遂率、施行時間および縫合部の強度をクリップ法(内視鏡クリップを用いて 3 か所で粘膜を縫縮する方法)と比較した。

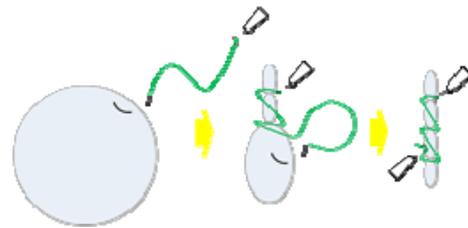


図 3. 内視鏡的粘膜縫合法。

#### 4. 研究成果

(1) 平均長径 42mm (27-60mm) の仮想病変全 6 例において手技を完遂しえた(6/6, 100%, 図 4)。術中穿孔や術後リークは認めなかった。平均施行時間は 112 分(77-156 分)であった(表 1)。



図 4. 机上実験の様子。

表 1. 机上実験結果。

No.	病変長径 (cm)	施行時間 (分)	一括切除	穿孔	リーク
1	35	82	成功	無し	無し
2	60	156	成功	無し	無し
3	27	77	成功	無し	無し
4	35	100	成功	無し	無し
5	36	103	成功	無し	無し
6	60	156	成功	無し	無し

(2) 平均長径 45mm (25-60mm) の仮想病変全 9 例のうち 8 例において手技を完遂しえた (8/9, 88.9%, 図 5)。1 例 (長径 25mm) において粘膜側と漿膜側に分かれる形での分割切除となった。いずれも術中出血は少量で術中穿孔は認めなかった。平均施行時間は 146 分 (93-212 分) であった。急性実験に用いた 3 頭において、胃の摘出後に縫合部のリークがないことを確認した。1 週間の慢性実験に用いた 3 頭において、術後経過良好であり、腹膜炎、縫合不全などの明らかな合併症を認めなかった。犠死後の観察では切除部周囲に大網および周囲臓器の癒着を認めたが、明らかな腹膜炎を示唆する所見はなく、また胃摘出後の確認では切除部のリークを認めなかった。病理学的には切除部に著名な炎症細胞浸潤が確認されたが、明らかな病的所見を認めなかった。4 週間の慢性実験に用いた 3 頭においても、全例で術後合併症なく観察期間を生存しえた。切除部の粘膜は全例で閉鎖していることが確認できた。腹腔内観察では 1 週間慢性実験の結果と同様、大網および周囲臓器と切除部との癒着を認めたが、明らかな腹膜炎等の病的所見はなく、切除部のリークも認めなかった (表 2)。



図 5. 生体ブタによる実験の様子.

表 2. 生体ブタを用いた実験結果.

No.	病変長径 (cm)	施行時間 (分)	一括切除	合併症	生存
1	40	165	成功	無し	-
2	60	145	成功	無し	-
3	40	132	成功	無し	-
4	60	212	成功	無し	1 週間生存
5	38	127	成功	無し	1 週間生存
6	45	135	成功	無し	1 週間生存
7	25	145	不成功	無し	4 週間生存
8	40	93	成功	無し	4 週間生存
9	55	159	成功	無し	4 週間生存

(3) 6 例全例において内視鏡的粘膜縫合を完遂しえた (6/6, 100%, 図 6)。平均施行時間 (±標準偏差) は 21.8 (±7.7) 分であった。デジタル式重量計を用いて縫合部が離開する瞬間の重量を surrogate marker として計測した平均強度 (±標準偏差) は、内視鏡的粘膜縫合群で 787 (±162) g、クリップ群で 117 (±112) g であり、両群間に有意差を認めた (図 7)。



図 6. 内視鏡的粘膜縫合の様子.

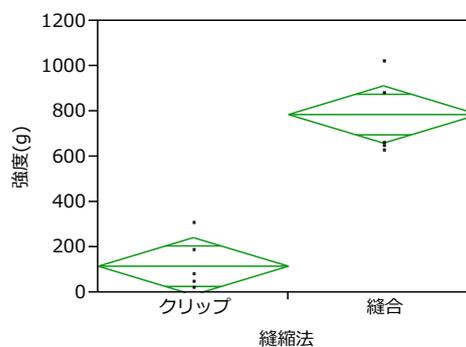


図 7. 各縫縮法における強度の比較.

研究期間全体としては、申請時に計画した①ブタ切除胃を用いた机上実験および②生体ブタを用いた急性・慢性実験の全てを期間内に予算の範囲内で実行し、本研究の目的である非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術における実行可能性と安全性の確認を達成しえた。さらに、本研究の実績を踏まえ、研究代表者の所属していた東京大学医学部附属病院において倫理委員会承認の下胃粘膜下腫瘍に対する本法の臨床導入を実現し、異動先の慶應義塾大学病院においても、「胃粘膜下腫瘍に対する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術の有用性と安全性に関する探索的臨床研究」を倫理委員会承認の下開始した。また、本法の安全性をさらに高める工夫として考案した内視鏡的粘膜縫合法を考案の実行可能性を机上実験にて実証した。

## 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 3 件)

1. Mitsui T, Goto O (corresponding author), (他 8 名、2 番目). Novel

technique for full-thickness resection of gastric malignancy: Feasibility of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) in porcine models. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech (査読有, in press).

2. 後藤修ら. NEWS (non-exposed endoscopic wall-inversion surgery). 臨床消化器内科 (査読無) 2012; 27: 483-6.
3. 和田郁雄、三ツ井崇司、後藤修ら. 消化器内視鏡の診断と外科治療への応用 胃. 臨床外科 (査読無) 2011; 66: 1602-8.

[学会発表] (計 18 件)

1. Goto O, et al. Feasibility of endoscopic hand-sewn suturing as a new method of closure for an iatrogenic gastric mucosal defect in porcine models. Digestive Disease Week 2012, 2013 年 5 月 18 日, Orlando, FL, USA.
2. 後藤修ら. 胃粘膜下腫瘍に対する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(NEWS)～安全性の確認と当院での臨床導入を目指した慢性実験. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会, 2013 年 5 月 11 日, 京都.
3. 後藤修ら. 胃 ESD 後出血と遅発性穿孔の予防を目指した内視鏡的粘膜連続縫合法に関する基礎実験, 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会, 2013 年 5 月 10 日, 京都.
4. 後藤修ら. 内視鏡的粘膜連続縫合法の有用性に関する比較実験. 第 9 回日本消化器学会総会学術集会, 2013 年 1 月 25 日, 東京.
5. 三ツ井崇司、新美恵子、後藤修ら. 非穿孔式胃壁内反切除術(Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery; NEWS)の臨床報告. 第 25 回日本内視鏡外科学会総会, 2012 年 12 月 06 日, 横浜.
6. 竹内裕也、後藤修ら. 早期胃癌に対する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(NEWS)+腹腔鏡下センチネルリンパ節生検. 第 25 回日本内視鏡外科学会総会, 2012 年 12 月 06 日, 横浜.
7. Goto O, et al. New method of endoscopic closure for an iatrogenic mucosal defect: an ex vivo comparative study of endoscopic continuous suturing. Asian Pacific Digestive Week 2012, 2012 年 12 月 05 日, Bangkok, Thailand.
8. 三ツ井崇司、新美恵子、後藤修ら. 非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 ( Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery ; NEWS) の臨床導入～ブタ切除胃による実験から Human case までの報告. 第 74 回日本臨床外科学会総会, 2012 年 11 月 29 日, 東京.
9. Goto O, et al. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) as a new full-thickness resection method of the stomach: an in vivo porcine study. United European Gastroenterology Week 2012, 2012 年 10 月 16 日, Amsterdam, The Netherlands.
10. Mitsui T, Goto O, et al. Novel technique for full-thickness resection in a survival porcine model. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS). The 20th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery, 2012 年 6 月 20 日, Brussels, Belgium.
11. 後藤修ら. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) の考案から臨床導入まで. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会, 2012 年 5 月 14 日, 東京.
12. 三ツ井崇司、後藤修ら. NEWS (Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery) の臨床導入に向けて～生体ブタを用いた生存実験による安全性の検討. 第 112 回日本外科学会定期学術集会, 2012 年 4 月 12 日, 幕張.
13. 三ツ井崇司、後藤修ら. 新しい胃全層切除術である非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 (NEWS) ～縫合線方向による比較～. 第 24 回日本内視鏡外科学会総会, 2011 年 12 月 8 日, 大阪.
14. Goto O, et al. Feasibility of the advanced method of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery: a pilot study of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery in a live porcine model. 19th United European Gastroenterology Week, 2011 年 10 月 26 日, Stockholm, Sweden.
15. 後藤修ら. 臨床導入を目指した Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS)の検証. 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2011), 2011 年 10 月 21 日, 福岡.
16. 三ツ井崇司、後藤修ら. 新しい胃全層切除術(非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術; NEWS)の実現可能性に関する検討. 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011 年 7 月 14 日, 名古屋.
17. Mitsui T, Goto O, et al. Feasibility of novel technique for full-thickness resection in a porcine model:

non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS). 19th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery, 2011年6月17日, Torino, Italy.

18. 後藤修ら. 非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術に関する基礎実験. 第97回日本消化器病学会総会, 2011年5月13日, 東京.

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

後藤 修 (GOTO OSAMU)

慶應義塾大学・医学部・特任助教

研究者番号: 00589658